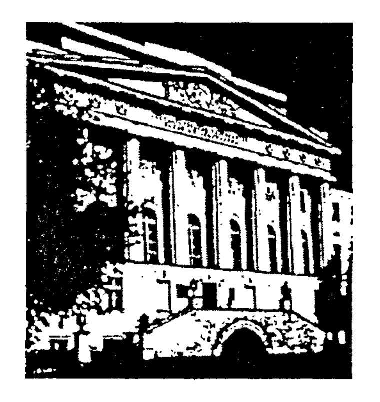
Серия

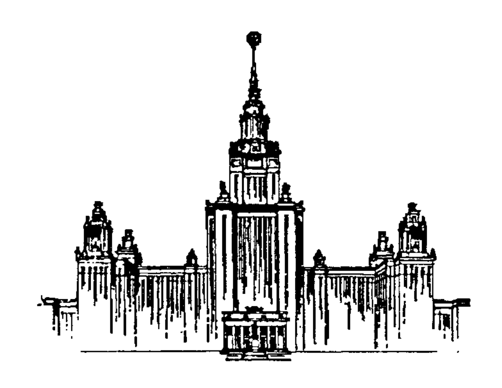
КЛАССИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТСКИЙ УЧЕБНИК

основана в 2002 году по инициативе ректора
МГУ им. М.В. Ломоносова
академика РАН В.А. Садовничего
и посвящена

250-летию
Московского университета



КЛАССИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТСКИЙ УЧЕБНИК



Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова

О. А. Реутов, А. Л. Курц, К. П. Бутин

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

В 4-х частях

Часть 2

Допущено Министерством образования Российской Федерации в качестве учебника для студентов высших учебных заведений, обучающихся по направлению и специальности «Химия»

Москва
БИНОМ. Лаборатория знаний
2004

УДК 547
ББК 24.2я73
Р31

Печатается
по решению Ученого совета
Московского университета

Рецензенты:
кафедра органической химии ТСХА (заведующий кафедрой доктор химических наук, профессор В. Н. Дрозд); доктор химических наук, профессор Ю. И. Смушкевич; академик РАН Н. С. Зефиров

Реутов О. А.

Р31 Органическая химия. В 4-х частях. Ч. 2: Учеб. для студентов вузов, обучающихся по направлению и специальности «Химия» / О. А. Реутов, А. Л. Курц, К. П. Бутин — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2004. — 623 с., ил. (Классический университетский учебник)

ISBN 5-94774-111-3 (Ч. 2)
ISBN 5-94774-109-1

В учебнике систематически описаны органические соединения по классам, а также изложены основные теоретические положения органической химии. Строение и свойства органических соединений рассмотрены с позиций как теории электронных смещений, так и теории молекулярных орбиталей.

Во вторую часть вошли главы, посвященные стереохимии, реакциям нуклеофильного замещения и элиминирования, а также химии спиртов, тиолов, простых эфиров и сульфидов, свободных радикалов; введено понятие ароматичности.

Для студентов университетов и химико-технологических вузов, аспирантов и специалистов.

УДК 547
ББК 24.2я73

По вопросам приобретения обращаться:
«БИНОМ. Лаборатория знаний» (095) 955-03-98, email: lbz@aha.ru

ISBN 5-94774-111-3 (Ч. 2)
ISBN 5-94774-109-1

ОГЛАВЛЕНИЕ

Глава 8

СТЕРЕОХИМИЯ СОЕДИНЕНИЙ УГЛЕРОДА

8.1. ВВЕДЕНИЕ

Стереохимия изучает влияние пространственного строения молекул на химические и физико-химические свойства соединений. Стереохимия — это «химия в пространстве»; она имеет свой собственный подход к изучению молекул, собственную теоретическую базу, специальную терминологию для описания стереохимических явлений, и ее методы применимы ко всем без исключения молекулярным объектам: органическим, неорганическим, металлоорганическим.

Под термином «пространственное строение» подразумевают положение ядер атомов, составляющих данную молекулу, в пространстве. Положение же электронов (т.е. распределение электронной плотности в молекуле) называют электронным строением. Очевидно, что пространственное и электронное строение молекулы тесно взаимосвязаны: при изменении положения ядер меняется электронное строение, а при изменении электронного строения меняется положение ядер. Ярким примером является рассмотренное в гл. 2 (ч. 1) резкое изменение электронного строения метана при переходе этой молекулы из обычной тетраэдрической в «неприродную» плоскую форму. В стереохимии, как правило, внимание концентрируется на положении ядер, а электроны в явном виде рассматриваются редко, т.е. обычно допускается, что электроны оптимально (т.е. с наибольшим связывающим эффектом) распределены в пространстве вокруг ядер. Например, молекула NH_3 имеет приблизительно тетраэдрическое электронное строение (с учетом неподеленной пары), но по положению ядер является тригональной пирамидой (инвертирующейся). Подавляющее большинство органических молекул имеет трехмерную структуру, хотя известны и линейные (одномерные) и плоские (двухмерные) молекулы. Примером линейной молекулы является ацетилен, примером плоской молекулы — бензол. В точном смысле слова и ацетилен и бензол — трехмерные молекулы, ибо они имеют «толщину», сравнимую по величине с «длиной» (и «шириной»). Например, диаметр молекулы бензола около 7 Å, а «толщина» — около 3,5 Å. «Толщина» бензольного кольца обусловлена исключительно размерами электронной оболочки, но его диаметр — на 70% расстоянием между ядрами атомов. Ядерный остов практически не имеет «толщины», и поэтому, если не учитывать электроны, молекулу бензола можно считать плоской.

В теоретической стереохимии атомы рассматриваются как безразмерные точки, и структура молекул описывается пространственной группой таких точек, которые образуют шестиугольник в случае бензола, прямую линию в случае ацетилена, тетраэдр в

случае метана и т.д. Благодаря такому упрощению можно легко провести классификацию молекул по топологии и симметрии и найти аналогию между, казалось бы, совершенно разными структурами, например между метаном и адамантаном (см. 8.2.2.г).

В трехмерном пространстве возникает явление, которое называется *стереоизомерия*. *Стереоизомеры* — это соединения, построенные из одинакового набора атомов с одинаковой последовательностью химических связей, но отличающиеся расположением атомов в трехмерном пространстве. Подобные изомеры для плоских молекул, например *цис*- и *транс*-изомеры алкенов, обычно называют геометрическим изомерами (гл. 5, ч. 1).

Основными стереохимическими понятиями являются *хиральность*, *конфигурация* и *конформация*, смысл которых будет рассмотрен в следующих разделах.

8.2. ОПТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ХИРАЛЬНОСТЬ

Понятие о хиральных объектах было введено в конце XIX в. Кельвином. Согласно определению, любая геометрическая фигура или группа точек называется хиральной, если ее отображение в идеальном плоском зеркале не может быть совмещено с ней самой. В химию термин «хиральность» прочно вошел лишь в 1970-х годах в результате теоретического изучения оптически активных веществ. Явление оптической активности известно с начала XIX в.; в его изучение на раннем этапе главный вклад внесли французские ученые Д. Араго, Ж. Био, Л. Пастер, Э. Коттон, О. Френель.

8.2.1. ОПТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Оптическая активность — это способность среды (кристаллов, растворов, паров вещества) вызывать вращение плоскости поляризации проходящего через нее оптического излучения (света).

Впервые оптическая активность была обнаружена в 1811 г. Д. Араго в кристаллах кварца. В 1815 г. Ж.Био открыл оптическую активность чистых жидкостей (скипидара), а затем растворов и паров многих веществ, главным образом органических. Ж.Био установил, что поворот плоскости поляризации происходит либо по часовой стрелке, либо против нее, если смотреть навстречу ходу лучей света, и в соответствии с этим разделил оптически активные вещества на *правовращающие* (вращающие положительно, т.е. по часовой стрелке) и *левовращающие* (отрицательно вращающие) разновидности. Наблюдаемое значение угла поворота плоскости поляризации в случае раствора связано с толщиной образца (l) и

концентрацией оптически активного вещества (C) следующей формулой:

$$\varphi = [\alpha] \cdot l \cdot C. \qquad (8.1)$$

Коэффициент $[\alpha]$ называется удельной оптической активностью, или удельным вращением.

Оптически активными веществами называют лишь те вещества, которые проявляют естественную оптическую активность. Существует также и искусственная, или наведенная, оптическая активность. Ее проявляют оптически неактивные вещества при помещении в магнитное поле (эффект Фарадея). Различить естественную и наведенную оптическую активность довольно просто: если линейно поляризованный свет (см. 8.2.1.б), прошедший через слой вещества с естественной оптической активностью отражается и проходит через вещество в обратном направлении, то исходная поляризация света восстанавливается (суммарный угол вращения $\varphi = 0$). В среде же с наведенной оптической активностью в аналогичном опыте угол поворота удваивается. В дальнейшем мы будем рассматривать лишь вещества с естественной оптической активностью и для краткости будем их называть просто «оптически активными веществами».

8.2.1.а. ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Оптически активные вещества подразделяются на два типа. К первому типу относятся вещества, которые оптически активны лишь в кристаллической фазе (кварц, киноварь). Ко второму типу относятся вещества, которые оптически активны в любом агрегатном состоянии (например, сахара, камфора, винная кислота). У соединений первого типа оптическая активность является свойством кристалла как целого, но сами молекулы или ионы, составляющие кристалл, оптически неактивны. Кристаллы оптически активных веществ всегда существуют в двух формах — правой и левой; при этом решетка правого кристалла зеркально-симметрична решетке левого кристалла, и никакими поворотами и перемещениями левый и правый кристаллы не могут быть совмещены друг с другом. Оптическая активность правой и левой форм кристаллов имеет разные знаки и одинакова по абсолютной величине (при одинаковых внешних условиях). Правую и левую формы кристаллов называют *оптическими антиподами*.

У соединений второго типа оптическая активность обусловлена диссимметрическим строением самих молекул. Если зеркальное отображение молекулы никакими вращениями и перемещениями не может быть наложено на оригинал, молекула оптически

активна; если такое наложение осуществить удается, то молекула оптически неактивна. (Под зеркалом понимают отражатель, лежащий вне молекулы, и отражение дает отображение всей молекулы.) Следует особо подчеркнуть, что необходимо употреблять выражение «диссимметрическое строение», а не «асимметрическое строение». Асимметрические молекулы не имеют никаких элементов симметрии (кроме операции идентичности; см. 8.2.2.в), тогда как в диссимметрических молекулах некоторые элементы симметрии остаются. Диссиметрия есть нарушение максимальной симметрии объекта.

Мы интуитивно чувствуем, что молекула монозамещенного метана CH_3X должна выглядеть «менее симметрично», чем молекула незамещенного метана CH_4, а молекула тризамещенного метана CHXYZ ($X \neq Y \neq Z$) — еще менее симметрично. В этом ряду возрастает степень диссимметричности, но полностью асимметричным можно назвать лишь тризамещенный метан.

Молекула бромхлорфторметана (I) асимметрична, а молекула *транс*-1,2-дихлорциклопропана лишь диссимметрична, так как имеет ось симметрии второго порядка (C_2), но оба вещества оптически активны, поскольку не идентичны своим зеркальным отображениям.

I

асимметрична; оптически активна

II

диссимметрична; оптически активна

Оптическую активность проявляют все асимметрические молекулы, но далеко не все диссимметрические молекулы. Так, диссимметрическая молекула *цис*-1,2-дихлорциклопропана (III), имеющая плоскость симметрии σ, проходящую через атом углерода CH_2-группы и середину связи C(1)–C(2) перпендикулярно плоскости кольца (и поэтому не асимметрическая), диссиметрична, но оптически неактивна. Зеркальное отображение в этом случае совместимо с оригиналом:

Cl, H, H, σ, H, Cl, H — Cl, H, H, Cl, H, H

III

диссимметрична; оптически неактивна — зеркальное отображение; совместимо с оригиналом

Следовательно, оптическая активность связана лишь с определенным видом диссимметрии (см. 8.2.2), а именно с диссимметрией, обусловливающей несовместимость объекта с его зеркальным отображением. Такой вид диссимметрии, как сказано выше, получил название *хиральность*. *Хиральные объекты* относятся друг к другу как правая и левая рука, или винт с правой и левой резьбой, т.е. они несовместимы в пространстве и представляются как зеркальные отображения друг друга. Оптически активная молекула хиральна, а оптически неактивная — ахиральна, однако если молекулу нельзя совместить с ее зеркальным отображением, то зеркальное отображение соответствует другой, отличной молекуле, которую в принципе можно синтезировать. Синтезированное зеркальное отображение хиральной молекулы будет ее реальным оптическим изомером (не рекомендуется употреблять термин «оптический антипод», как в случае кристаллов). Чистое оптически активное соединение имеет два и только два оптических изомера (так как каждому объекту соответствует лишь одно зеркальное отображение). Оптические изомеры называются *энантиомерами* (или иногда энантиоморфами). Удельное вращение ([α] в формуле (1)) энантиомеров одинаково по абсолютной величине и противоположно по знаку: один энантиомер — левовращающий, а второй — правовращающий. Кроме знака вращения, все другие физические и химические свойства энантиомеров в газовой фазе, а также в ахиральных жидких средах одинаковы. Однако, если жидкая среда хиральна (например, в раствор добавлен хиральный реагент или катализатор, или сам растворитель хирален), свойства энантиомеров начинают различаться. При взаимодействии с другими хиральными соединениями, отзывающимися на зеркальную изомерию молекул, энантиомеры реагируют с различными скоростями. Особенно ощутимо различие в физиологическом и биохимическом действии

энантиомеров, что связано с энантиомерией биологических реагентов и катализаторов. Так, природные белки состоят из левых оптических изомеров аминокислот, и поэтому искусственно синтезированные правые аминокислоты организмом не усваиваются; дрожжи сбраживают лишь правые изомеры сахаров, не затрагивая левые, и т.д. Общее правило состоит в том, что энантиомеры проявляют идентичные свойства в симметричном (ахиральном) окружении, а в несимметричном (хиральном) окружении их свойства могут изменяться. Это свойство используется в асимметрическом синтезе и катализе (см. 8.6).

Смесь равных количеств энантиомеров, хотя и состоит из хиральных молекул, оптически неактивна, так как одинаковые по величине и противоположные по знаку вращения взаимно компенсируются. Такие смеси называют ***рацемическими смесями***, или ***рацематами***. В газообразном состоянии, в жидкой фазе и в растворах свойства рацематов обычно совпадают со свойствами чистых энантиомеров, однако в твердом состоянии такие свойства, как температура плавления, теплота плавления, растворимость, обычно отличаются. Например, рацемическая винная кислота плавится при 204–206 °С, а (+)- или (–)-энантиомеры — при 170 °С. Растворимость рацемической винной кислоты в воде в 6,7 раза ниже растворимости чистых энантиомеров.

8.2.1.6. ФИЗИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ ОПТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

В ахиральной среде два энантиомера имеют одинаковые химические и физические свойства, но их легко отличить друг от друга по специфическому взаимодействию со светом. Один из энантиомеров вращает плоскость поляризации линейно поляризованного (плоскополяризованного) света вправо, а другой энантиомер — на точно такой же угол влево. Возникает вопрос: почему только хиральные молекулы вращают плоскость поляризации?

Феноменологическую модель оптической активности предложил Френель еще в 1823 г. Она основана на волновой теории света и с позиций современной науки не является достаточно строгой. Тем не менее эта модель дает очень наглядное представление о причинах оптической активности и других явлениях, связанных с поглощением света хиральным веществом, в рамках классической электродинамики, и поэтому ее часто используют и в настоящее время.

Согласно классическим представлениям, линейно поляризованный (плоскополяризованный) свет характеризуется тем, что векторы составляющих его, зависимых от времени, электрического (E) и магнитного (H) полей осциллируют во взаимно пер-

пендикулярных плоскостях, и их изменения носят синусоидальный характер во времени и в пространстве (рис. 8.1, *а*). Плоскополяризованный свет можно рассматривать как комбинацию левого и правого циркулярно поляризованных лучей, движущихся в фазе по отношению друг к другу. На рис. 8.1, *б* – *г* магнитные составляющие не показаны, а показаны лишь электрические векторы в моменты времени 1, 2, 3, 4 и 5 (этого вполне достаточно, так как магнитные векторы всегда ориентированы ортогонально электрическим). Если в начальной точке времени 1 электрические векторы левого и правого циркулярно поляризованных лучей ориентированы вверх, то в точке 2 вектро правого луча ориентирован вправо, а вектор левого луча — влево (если смотреть в направлении движения света по оси z). В точке 3 векторы обоих лучей ориентированы вниз, в точке 4 вектор правого луча ориентирован влево, а вектор левого луча — вправо и т.д. Таким образом, правый и левый циркулярно поляризованные лучи обладают соответственно правой и левой спиральностью вращения вектора электрического поля. Сумма этих лучей дает плоскополяризованный луч (рис. 8.1, *г*), причем в пространственно-временных точках 1, 3 и 5 векторы суммируются, а в точках 2 и 4 — взаимно уничтожаются. Расстояние между точками 1 и 5 соответствует одному витку правой или левой спирали или длине плоской волны (рис. 8.1, *г*).

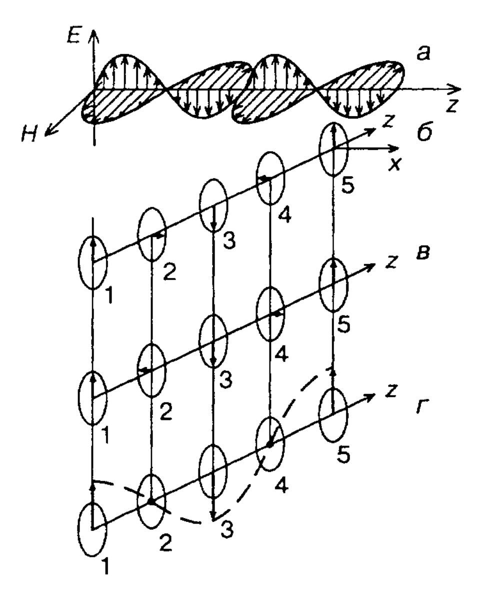


Рис. 8.1. Плоско (линейно) поляризованный световой луч (*а*), правый (*б*) и левый (*в*) циркулярно поляризованные лучи (показаны только векторы электрического поля). *г* — Результат взаимодействия электрических векторов лучей (*б*) и (*в*), находящихся в фазе

При попадании света на любую молекулу в прозрачной среде скорость его замедляется (уменьшение скорости пропорционально показателю преломления среды), так как свет взаимодействует с электронными оболочками молекул. Степень такого взаимодействия зависит от поляризуемости молекулы.

Если среда ахиральна, две циркулярно поляризованные составляющие проходят с одинаковой скоростью (т.е. с одинаковыми показателями преломления для правого и левого лучей).

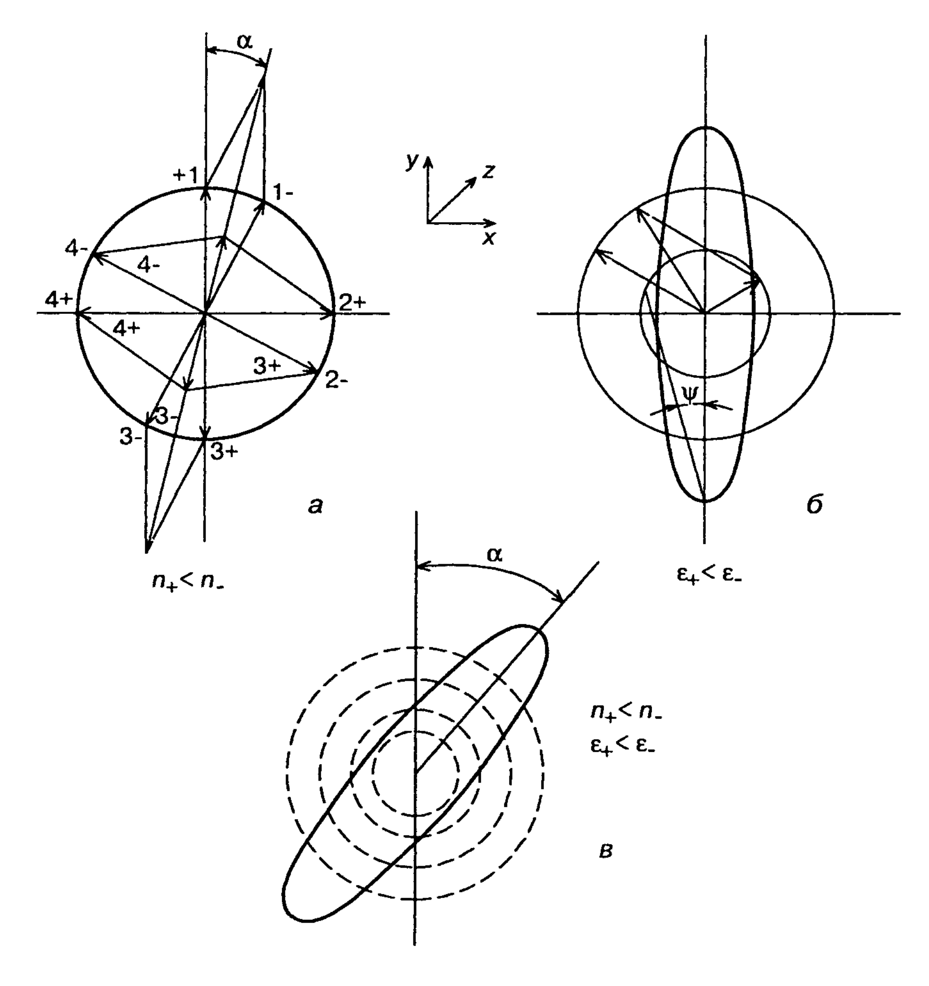


Рис. 8.2. *а* — Взаимодействие сдвинутых по фазе компонетов равной амплитуды; *б* — взаимодействие находящихся в фазе компонентов разной амплитуды; *в* — суммарный результат сдвига по фазе. Точки 1, 2, 3, 4 соответствуют точкам на рис. 8.1, *б* и *в*. Знак «плюс» для правого луча, знак «минус» для левого «отстающего» и более сильно поглощаемого луча

Однако хиральные молекулы проявляют анизотропию поляризуемости, которая зависит от того, левую или правую спиральность имеет циркулярно поляризованный луч. Например, левый циркулярно поляризованный луч может замедлиться сильнее правого. Тогда произойдет сдвиг по фазе. Так как левый луч отстает от правого, векторы равной амплитуды не будут находиться в одинаковых фазах. В результате плоскость прошедшего через хиральный раствор луча будет вращаться на некоторый угол относительно плоскости падающего луча (рис. 8.2, *а*). При прохождении через

хиральную среду в общем случае не одинаковы не только скорости, но и коэффициенты поглощения левого и правого циркулярно поляризованных компонент плоскополяризованного света. В результате векторы для правого и левого прошедших через образец лучей будут иметь разную амплитуду, а результирующий вектор будет описывать эллиптическую траекторию (рис. 8.2, *б*). В общем, при прохождении плоскополяризованного света через хиральную среду вектор электрического поля начинает описывать эллипс (эллиптическая поляризация) с повернутой главной осью (рис. 8.2, *в*).

Полученное Френелем выражение для угла поворота плоскости поляризации имеет вид:

$$\alpha = \pi\,(l/\lambda)\,(n_+ - n_-), \qquad (8.2)$$

где l — длина кюветы, λ — длина волны света, n_+ и n_- — показатели преломления правого и левого циркулярно поляризованных компонентов. Как видно, угол вращения уменьшается с увеличением длины волны падающего света. Однако это справедливо лишь для света, длина волны которого больше длины волны максимума поглощения в электронном спектре данного вещества. Изменение оптического вращения при изменении длины волны называется *дисперсией оптического вращения* (ДОВ).

Разность поглощения правой и левой компонент называется *круговым дихроизмом* (КД). Количественной характеристикой КД служит угол эллиптичности ψ (рис. 8.2), величина которого обратно пропорциональна длине волны:

$$\psi = \pi\,(l/\lambda)\,(\varepsilon_+ - \varepsilon_-),$$

где ε_+ и ε_- — коэффициенты экстинкции. КД открыт Э.Коттоном в 1911 г., и его часто называют *эффектом Коттона.* ДОВ и КД вместе называются *хироптическими* явлениями; в своей основе они связаны с электронными переходами в хиральном окружении. Эффект Коттона, т.е. превращение плоскополяризованного света в эллиптически поляризованный, заметно проявляется главным образом вблизи полос собственного (резонансного) поглощения вещества.

Квантовую теорию оптической активности построил в 1928 г. бельгийский физик Л.Розенфельд. Для объяснения оптической активности оказалось необходимым учитывать взаимодействие электрических и магнитных дипольных моментов, наведенных в молекуле полем проходящей световой волны.

В настоящее время возрождается интерес к корпускулярной теории света, которой придерживался еще Ньютон. Частицей света является фотон — реальная элементарная частица. В фотонной

теории поляризацию света связывают с поляризацией фотонов, которая обусловлена наличием у этих частиц спина и его определенной направленностью в пространстве. Спиновые квантовые числа — это как бы дополнительные внутренние степени свободы частицы. В отличие от электронов, имеющих спин $I = 1/2$, спин фотона $I = 1$. (Это означает, что электроны принадлежат к классу фермионов, для которых справедлив запрет Паули, а фотоны — к классу бозонов, для которых не действует принцип запрета.) Согласно квантовой механике, частица со спином I и ненулевой массой покоя имеет $(2I + 1)$ внутренних квантовых состояний, определяющих ее поляризацию, т.е. степень асимметрии частицы в пространстве. Но масса покоя фотона равна нулю, и поэтому число спиновых состояний на единицу меньше, т.е. равно двум (+1 и −1). Это означает, что возможны лишь две ориентации проекции спина фотона на направление его движения: параллельная и антипараллельная. В таком случае возникает понятие «спиральность частицы». Если проекция спина на направление движения положительна, то говорят, что частица имеет правовинтовую (правую) спиральность, а если отрицательна — левовинтовую (левую) спиральность. Спиральные объекты хиральны, поэтому фотоны являются как бы хиральными частицами.

Поскольку фотоны обладают целочисленным спином, в одном и том же состоянии может находиться любое число фотонов. Это обусловливает возможность описания электромагнитных взаимодействий с участием большого числа фотонов в рамках классической (а не только квантовой) механики. Циркулярно поляризованный свет можно рассматривать как поток фотонов, имеющих только правую или только левую спиральность. Плоскополяризованный свет состоит из одинакового количества «левых» и «правых» фотонов. Взаимодействие по-разному поляризованных фотонов с хиральной анизотропной средой происходит неодинаково, что приводит к хироптическим эффектам.

Следует подчеркнуть, что ахиральная молекула не вращает плоскость поляризации света только при определенной ее ориентации по отношению к падающему лучу. Например, ахиральная молекула, имеющая плоскость симметрии, не вращает плоскость поляризации лишь в том случае, если плоскость поляризации совпадает с плоскостью симметрии. Все же остальные молекулы, не ориентированные таким образом, вращают плоскость поляризации даже не будучи хиральными. Однако в целом образец не вращает, так как в массе молекулы ориентированы беспорядочно, и одни молекулы вращают плоскость поляризации в одном направлении, а другие молекулы, встречающиеся на пути светового луча, вращают ее в противоположную сторону. Таким

образом, совокупность ахиральных молекул имеет суммарное вращение, равное нулю, хотя каждая молекула может вращать плоскость поляризации. В случае хиральных молекул противоположной ориентации молекул (если это не рацемическая смесь) просто не может существовать, и вращение наблюдается.

8.2.1.в. ЗАВИСИМОСТЬ УГЛА ВРАЩЕНИЯ ОТ УСЛОВИЙ ЭКСПЕРИМЕНТА

Согласно уравнениям (8.1) и (8.2), для каждого данного энатиомера величина вращения α зависит от толщины образца, концентрации и длины волны света. Кроме этих факторов α зависит от температуры, давления (в случае газов) и природы растворителя. Поэтому вместе с удельным вращением указывают температуру и длину волны ($[\alpha]_\lambda^t$). Обозначение $[\alpha]_D$ означает, что вращение измерено при длине волны, соответствующей D-линии натриевой лампы, т.е. при 589 нм (желтый свет). Часто используют величину молярного вращения $[M]_\lambda^t$, которая равна удельному вращению $[\alpha]_\lambda^t$, умноженному на молекулярный вес и деленному на 100.

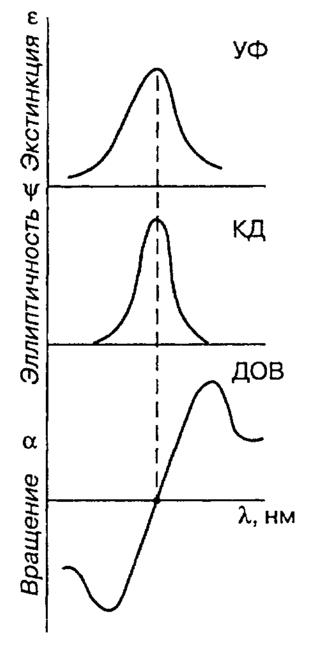


Рис. 8.3. Соотношение между УФ-спектром, КД и ДОВ (в случае индивидуальной полосы УФ-поглощения)

Известны случаи обращения знака вращения при изменении длины волны, растворителя и концентрации. Теоретически удельное вращение не должно зависеть от концентрации, так как концентрация уже учитывается в уравнении (8.1). Тем не менее возможны отклонения от линейной зависимости $[\alpha]$ от C за счет ассоциации, диссоциации и взаимодействия между растворителем и растворенным веществом. Например, хиральные карбоновые кислоты могут менять знак и величину вращения в зависимости от pH и основности растворителя, поскольку недиссоциированная кислота и ее анион обладают разным вращением.

Кривые ДОВ и КД тесно связаны с электронными спектрами хиральных молекул (рис. 8.3). В случае индивидуального электронного перехода максимумы на УФ- и КД-кривых и точка, в которой кривая ДОВ меняет знак, почти совпадают. Пример на рис. 8.3 отвечает положительному эффекту Коттона. Если

же максимум кривой КД и длинноволновый экстремум кривой ДОВ отрицательны (направлены вниз), то эффект Коттона называется отрицательным. Энантиомеры дают зеркально-симметричные кривые ДОВ и КД.

Если имеется несколько максимумов в УФ-спектре, эффект Коттона может быть довольно сложным. Хироптические методы широко используются для установления относительных конфигураций молекул (см. 8.4).

8.2.2. ХИРАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ

Теперь необходимо рассмотреть вопрос: как определить, будет ли данная молекула хиральна? Обязательным условием хиральности является несовместимость объекта с зеркальным отображением. В случае простых молекул легко проводится зрительное распознавание несовместимости с зеркальным отображением. Однако многие органические молекулы настолько сложны, что такой способ требует очень развитого пространственного воображения, которым обладают далеко не все.

Следовательно, необходимо установить какие-то общие критерии, облегчающие распознавание хиральных молекул. Прежде всего обратимся к теории симметрии и кратко рассмотрим элементы, операции и группы симметрии.

8.2.2.а. ТОЧЕЧНЫЕ ГРУППЫ СИММЕТРИИ

Шар — самый симметричный объект, поскольку как бы мы его ни повернули, ни переместили в пространстве, ни отразили в зеркале, он всегда выглядит одинаково. Тетраэдр менее симметричен, чем шар, поскольку вокруг высоты его нужно повернуть лишь на определенный угол (120°), чтобы он выглядел так же, как до поворота. Вращение вокруг оси является одной из *операций симметрии*. Операцией симметрии называется действие над объектом, которое приводит к его новой ориентации, неотличимой от исходной и совмещаемой с ней.

Операции симметрии, которые мы будем рассматривать, таковы, что по крайней мере одна точка объекта остается неподвижной. Такие операции симметрии называются точечными, а неподвижная точка, которая не меняет положения при всех точечных операциях симметрии этого объекта, — это центр тяжести объекта, в котором пересекаются все оси и плоскости симметрии. Такой точкой являются центры шара или тетраэдра.

Каждой операции симметрии соответствует определенный *элемент симметрии*. Элементом симметрии называется геометрическое

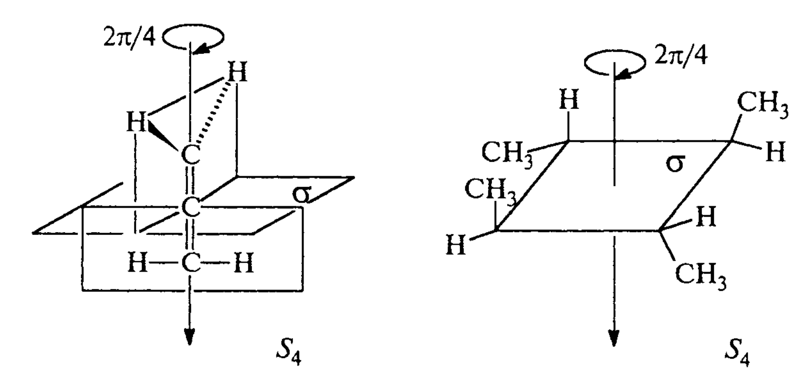
место точек, остающихся неподвижными при данной операции симметрии. Основными элементами симметрии являются собственные оси вращения, которые в системе обозначений Шенфлиса имеют символ C_n, где n — порядок оси, означающий, что поворот молекулы на угол $2\pi/n$ приводит к структуре, неотличимой от первоначальной; несобственные оси вращения, или зеркально-поворотные оси (S_n); зеркальные плоскости симметрии (σ), делящие молекулу пополам, так что одна половина является зеркально-симметричной другой половине; центр инверсии (i) и тождественное преобразование (E). В соответствии с этим операции симметрии делят на поворот вокруг оси симметрии C_n, поворот вокруг оси с последующим отражением в плоскости, перпендикулярной этой оси S_n, отражение в плоскости симметрии σ, инверсию в центре симметрии i и операцию идентичности E. При операции идентичности с молекулой ничего не делают, но эта операция не бессмысленна, так как позволяет включить в единую классификацию как симметричные, так и асимметричные объекты.

Рассмотрим несколько подробнее два главных вида элементов симметрии и связанных с ними операций симметрии: собственную и несобственную ось вращения.

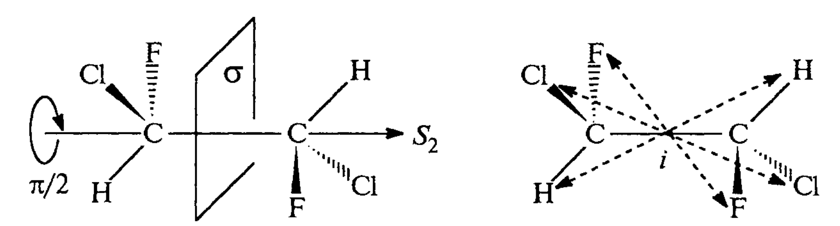
Собственная ось симметрии. Все молекулы имеют тривиальную ось C_1, поскольку в любом случае вращение на 360° возвращает молекулу в исходное состояние. Следовательно, операция C_1 эквивалентна операции идентичности ($C_1 \equiv E$). Дихлорметан имеет ось C_2, аммиак — ось C_3, метан — четыре оси C_3, тетрахлорплатинат — ось C_4:

Несобственная ось симметрии. Простейшая зеркально-поворотная ось S_1 эквивалентна перпендикулярной ей плоскости симметрии ($S_1 \equiv \sigma$). Примером является молекула хлорфторметана. Зеркально-поворотные оси более высокого порядка (S_n) можно рассматривать как комбинацию вращения на угол $2\pi/n$ с последующим

отражением в плоскости, перпендикулярной оси вращения. Так, аллен и изображенный ниже изомер 1,2,3,4-тетраметилциклобутана имеют зеркально-поворотную ось S_4:



1,2-Дихлор-1,2-дифторэтан обладает осью S_2, которая совпадает со связью C—C. Как видно, операция S_2 эквивалентна инверсии в центре симметрии, который в данном случае находится посредине связи C—C ($S_2 \equiv i$):



Точечные группы симметрии. Поскольку у молекул может быть не один, а несколько элементов симметрии, их удобнее классифицировать по точечной группе симметрии. Набор всех операций симметрии объекта образует его группу симметрии. Если при этих преобразованиях остается неподвижным центр тяжести фигуры, то группа симметрии называется точечной. Известны четыре типа точечных групп симметрии, которые представлены в табл. 8.1.

К типу 1 относятся точечные группы C_1, C_S, C_i, которые не имеют нетривиальных поворотных осей, поэтому их называют *неаксиальными*. К типу 2 относятся группы с единственной поворотной осью.

В группе C_n других элементов симметрии нет, в группе C_{nv} имеется n вертикальных плоскостей σ_n, проходящих через ось C_n, а в группе C_{nh} — одна горизонтальная плоскость σ_h, перпендикулярная оси C_n. Сюда же входит группа S_n, поскольку при наличии зеркально-поворотной оси порядка n обязательно имеется и

Таблица 8.1

Точечные группы симметрии

Тип	Обозначение	Элементы симметрии	Примеры
1	C_1	$E \equiv C_1$	соединения IV и V
	C_s	$S_1 \equiv \sigma$	циклогептен
	C_i	$S_2 \equiv i$	
2	C_n	C_n	соединения VI и VII при R≠H (C_3)
	S_n	$S_n + C_{n/2}$	соединение VIII (S_4)
	C_{nv}	$S_n + n\,\sigma_v$	H_2O (C_{2v}) NH_3(C_{3v}), конус ($C_{\infty v}$), циклогексан (C_{3v}) соединение VI при R = H (C_{3v})
	C_{nh}	$C_n + 1\sigma_h$	соединение VII при R = H
3	D_n	$C_n + nC_2 \perp C_n$	соединения IX и X (D_2)
	D_{nd}	$C_n + nC_2 \perp C_n + n\sigma_v$	
	D_{nh}	$C_n + nC_2 \perp C_n + n\sigma_v + \sigma_h$	бензол (D_{6h}); 1,3,5-трихлорбензол (D_{3h}); цилиндр ($D_{\infty h}$)
4	T_d	$4C_3 + 3C_2 + 6S_4 + 6\sigma$	тетраэдр (метан, адамантан)
	O_h	$3C_4 + 4C_3 + 6C_2 + i + 9\sigma$	октаэдр
	I_h		икосаэдр, додекаэдр

собственная ось порядка $n/2$ (C_2 у S_4, C_3 у S_6 и т.д.). При нечетном n оси S_n могут быть представлены как комбинации других операций. Для низших порядков $S_1 \equiv \sigma$ и $S_2 = i$. Точечные группы типа 3 имеют одну ось C_n и n осей второго порядка, перпендикулярных оси C_n. Такие группы называются *диэдральными*. Если нет плоскостей симметрии, группа обозначается как D_n, если имеется несколько плоскостей σ_v (вертикальных) — D_{nd}, а если еще и горизонтальная плоскость σ_h, то группа обозначается D_{nh}. К типу 4 относятся точечные группы, имеющие более чем одну ось порядка выше двух. Такие группы называются *кубическими*. К ним относятся точечные группы правильных тетраэдра (T_d), октаэдра и

куба (O_h), икосаэдра и додекаэдра (I_h). Максимальную симметрию имеет шар, который принадлежит предельной группе K_h, включающей все возможные операции симметрии.

IV (C_1) (C_1) C_3(R≠H) C_{3v}(R=H) VI

V (C_1) (C_1) C_3(R≠H) C_{3h}(R=H) VII

VIII (S_4) (S_4)

IX (D_2) X (D_2)

Отметим, что термины «тетраэдрическое строение» и «симметрия T_d» не идентичны. Например, молекула хлороформа $CHCl_3$ имеет тетраэдрическое строение, однако ее симметрия не является тетраэдрической; она принадлежит к группе C_{3v} (как аммиак), а не к группе T_d.

8.2.2.6. СИММЕТРИЙНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХИРАЛЬНОСТИ

Теперь рассмотрим: к каким точечным группам симметрии должна принадлежать молекула, чтобы она была хиральной? Другими словами, каков должен быть характер диссимметрии молекулы и какие элементы симметрии обязательно должны отсутствовать? Прежде всего всякому очевидно, что хиральна любая истинно асимметрическая молекула, относящаяся к группе C_1, не имеющая никаких элементов симметрии, кроме идентичности (и оси C_1, так как $C_1 \equiv E$). Очевидно также, что молекулы, имеющие плоскость симметрии (σ) или центр симметрии (i), ахиральны, поскольку они состоят из двух одинаковых «половинок», и в зеркальном отображении левая и правая половинки преобразуются друг в друга или без поворотов (при наличии плоскости), или с поворотом на 180° (при наличии центра инверсии). Молекулы, имеющие зеркально-поворотные оси (S_n), также совмещаются со своим зеркальным отображением, и поэтому ахиральны. Следовательно, хиральны только молекулы, относящиеся к аксиальным точечным группам C_n и D_n.

Таким образом, можно сформулировать следующий симметрийный критерий хиральности:

любая молекула, которая не имеет несобственной оси вращения S_n, хиральна.

Старое определение оптической изомерии, а именно «у молекулы не должно быть ни плоскости, ни центра симметрии», недостаточно точно. Поскольку $S_1 \equiv \sigma$ и $S_2 \equiv i$, если у молекулы нет несобственной оси вращения, то у нее не должно быть ни σ, ни i. Существуют молекулы, у которых нет ни i, ни σ, но есть ось S_n и которые поэтому ахиральны. Примером является молекула 1,3,5,7-тетраметилциклооктатетраена (XI), у которой нет ни плоскости, ни центра симметрии, но есть зеркально-поворотная ось S_4. Она оптически неактивна.

Впервые доказательство справедливости данного выше определения хиральных молекул получено при исследовании изомерных четвертичных аммонийных солей со спирановым атомом азота IV, V, VIII и IX. Изомеры IV и V асимметричны (группа C_1), изомер VII диссимметричен (группа D_2). Поэтому эти три изомера должны быть хиральными. И действительно, они были получены в оптически активной форме. Однако изомер VIII относится к группе S_4, т.е. ахирален, и получить его в оптически активной форме нельзя.

8.2.2.в. ПРАВИЛА КЛАССИФИКАЦИИ МОЛЕКУЛ ПО СИММЕТРИИ

Структура молекул органических соединений бывает настолько сложной, что поиск возможных элементов симметрии часто представляет собой очень трудную задачу. Поэтому необходим какой-либо разумный практический метод последовательных действий при классификации молекул по точечным группам симметрии. Ниже описана схема метода, предложенного Ф.Коттоном в 1971 г.

1. Сначала необходимо определить, принадлежит ли молекула к одной из следующих групп: $C_{\infty v}$ (симметрия конуса), $D_{\infty h}$ (симметрия цилиндра), I_h, O_h, T_d (тип 4, табл. 8.1). Эти группы условно назовем «особые». Отметим, что к группе $C_{\infty v}$ или $D_{\infty h}$ принадлежат только линейные молекулы, например H–C≡C–Cl ($C_{\infty v}$), H–C≡C–H, Cl–C≡C–Cl ($D_{\infty h}$) и т.п.

2. Если молекула не принадлежит к одной из особых групп, необходимо поискать собственную ось вращения C_n. Обнаружив такую ось, переходим к операции (3). Если собственной поворотной оси нет, необходимо искать центр симметрии i или зеркальную плоскость σ. Если у молекулы окажется центр инверсии, она принадлежит к точечной группе C_i, а если окажется зеркальная плоскость — к точечной группе C_S. Если у молекулы нет элементов симметрии (кроме E), она относится к группе C_1.

3. Далее находим главную ось C_n, т.е. ось с наибольшим значением n. Определяем, есть ли зеркально-поворотная ось S_{2n}, совпадающая с главной осью. Если она существует, а других элементов, за исключением, возможно, i, нет, молекула принадлежит к одной из групп S_n, где n — четное число. Если ось S_{2n} есть, но имеются и другие элементы, или если элемент S_{2n} отсутствует, необходимо перейти к операции (4).

4. Ищем набор из n осей второго порядка, лежащих в плоскости, перпендикулярной C_n. Если такой набор обнаружен, молекула принадлежит к одной из групп D_n, D_{nh} или D_{nd} и тогда переходим к операции (5). Если же таких осей нет, молекула

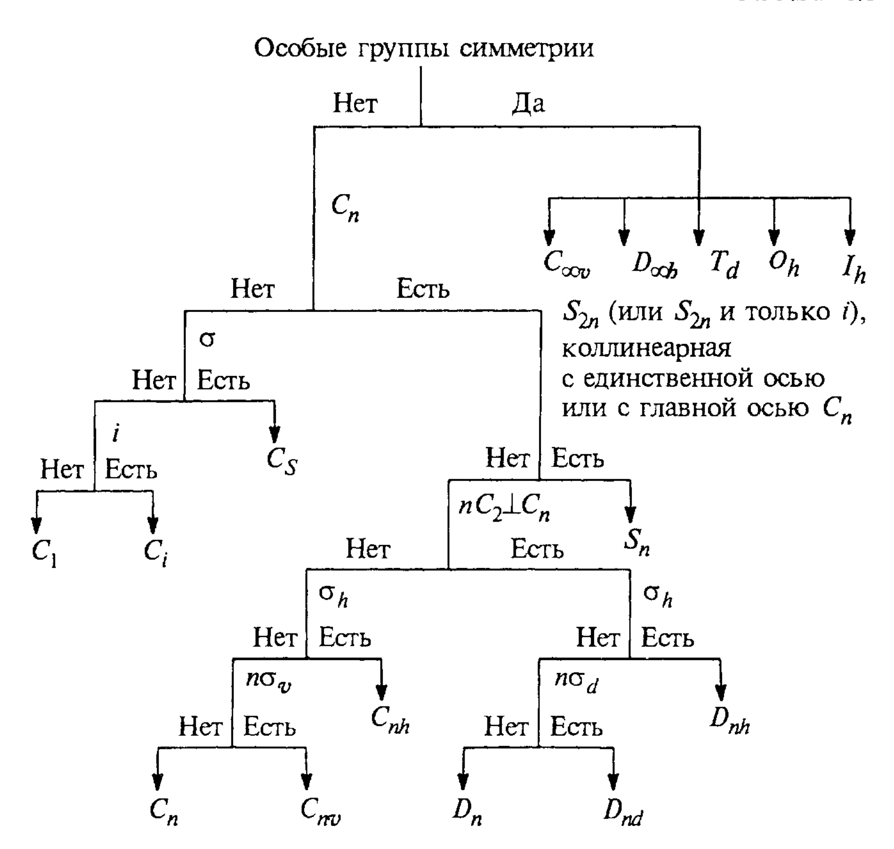
принадлежит к группе C_n, или C_{nh}, или C_{nv}. В этом случае переходим к операции (6).

5. Если у молекулы есть плоскость симметрии σ_h, перпендикулярная главной оси, она принадлежит к группе D_{nh}. Если такого элемента нет, необходимо искать набор из n диагональных плоскостей σ_d (т.е. плоскостей симметрии, в которых находится главная ось, но не лежит ни одна из перпендикулярных осей второго порядка). Если отсутствуют и σ_d и σ_h, молекула принадлежит к группе D_n.

6. Если молекула имеет σ_h, она принадлежит к точечной группе C_{nh}. Если σ_h отсутствует, нужно искать набор из n плоскостей σ_v (проходящих через главную ось). Наличие таких плоскостей позволяет отнести молекулу к группе C_{nv}. Если у молекулы нет ни σ_v, ни σ_h, она относится к точечной группе C_n.

Изложенный метод иллюстрируется диаграммой, приведенной на схеме 8.1.

Схема 8.1



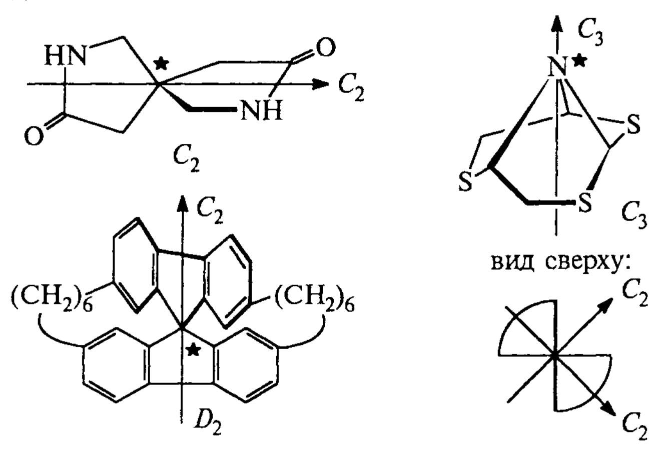
8.2.2.г. ТИПЫ ХИРАЛЬНОСТИ

Молекулы, содержащие тетраэдрический атом, например углерода, с четырьмя разными заместителями, принадлежат к точечной группе C_1. Они асимметричны, и центральный атом называется *асимметрическим атомом*, как в приведенном ниже примере α-бромпропионовой кислоты (XII):

(XII) (XIII)

Адамантаны, у третичных атомов углерода которых имеются четыре разных заместителя, хиральны и оптически активны; например, соединение XIII было разделено на энантиомеры. При сравнении формул XII и XIII нетрудно видеть, что симметрия обоих соединений очень похожа. Остов адамантана можно представить как тетраэдр с «изломанными ребрами», он имеет симметрию T_d, которая переходит в C_1, когда все четыре заместителя у третичных атомов углерода разные. У производного адамантана XIII нет асимметрического атома углерода, как в α-бромпропионовой кислоте, но есть центр, находящийся внутри молекулы (центр тяжести незамещенного адамантана).

Асимметрический центр — это частный случай более общего понятия *хиральный центр*. Хиральный центр могут иметь не только асимметрические молекулы, но и молекулы симметрии C_n или D_n. В приведенных ниже примерах хиральный центр помечен звездочкой:



Хиральный центр является лишь одним из возможных элементов хиральности. Молекулы, хиральность которых обусловлена наличием центра хиральности, безусловно, самые важные в органической химии. Однако кроме центрального существует еще и *аксиальный*, *планарный* и *спиральный* типы хиральности.

Аксиальной хиральностью обладают молекулы, имеющие хиральную ось. Хиральную ось легко получить, мысленно «растягивая» центр хиральности:

хиральный центр хиральная ось

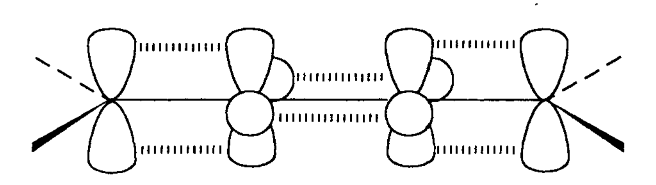
Хиральную ось имеют такие классы молекул, как аллены и дифенилы. В алленах центральный атом углерода *sp*-типа имеет две взаимноперпендикулярные *p*-орбитали, каждая из которых перекрывается с *p*-орбиталью соседнего атома углерода, в результате чего остающиеся связи концевых атомов углерода располагаются в перпендикулярных плоскостях. Сам аллен ахирален, так как имеет зеркально-поворотную ось S_4, но несимметрично замещенные аллены типа abC=C=Cab хиральны:

хирален (C_2)

Аллены хиральны только в том случае, если оба концевых атома углерода замещены несимметрично:

ахирален ахирален хирален

При любом нечетном числе кумулированных двойных связей четыре концевые группы располагаются уже не в разных, а в одной плоскости, например для 1,2,3-бутатриена:



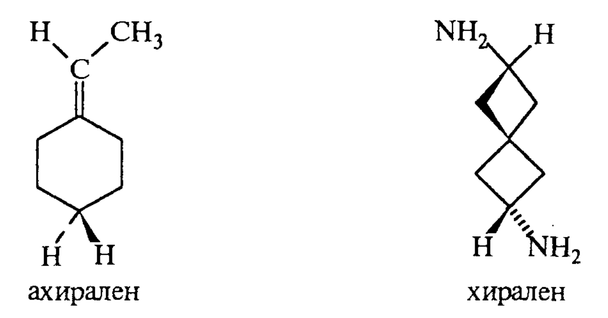
Такие молекулы ахиральны, но для них наблюдается *цис-транс*-изомерия.

При любом четном числе кумулированных двойных связей хиральность возможна. Так, соединение XIV было разделено на оптические изомеры:

$$\begin{matrix}(CH_3)_3C & & & & & & C(CH_3)_3\\ & \diagdown C{=}C{=}C{=}C{=}C\diagup & & & & & \\ Ar & & & & & & Ar\end{matrix}$$

(XIV) (Ar = n-ClC_6H_4)

Если одну или обе двойные связи симметрично замещенного аллена заменить на циклическую систему, то полученные молекулы будут тоже обладать аксиальной хиральностью, например:



В дифенилах, содержащих четыре объемистые группы в орто-положениях, свободное вращение вокруг центральной связи затруднено из-за стерических препятствий, и поэтому два бензольных кольца не лежат в одной плоскости. По аналогии с алленами, если одно или оба бензольных кольца замещены симметрично, молекула ахиральна; хиральны же молекулы только с двумя несимметрично замещенными кольцами, например:

ахирален хирален

Изомеры, которые можно разделить только благодаря тому, что вращение вокруг простой связи затруднено, называются *атропоизомерами*.

Иногда для предотвращения свободного вращения в дифенилах достаточно трех и даже двух объемистых заместителей в орто-положениях. Так, удалось разделить на энантиомеры дифенил-2, 2′-дисульфоновую кислоту (XV). В соединении XVI свободное вращение полностью не заторможено, и, хотя его можно получить в оптически активной форме, при растворении в этаноле оно быстро рацемизируется (наполовину — за 9 мин при 25 °С):

(XV) (XVI)

Для некоторых хиральных молекул определяющим структурным элементом является не центр, не ось, а плоскость. Простейшую модель планарной хиральности легко сконструировать из любой плоской фигуры, не имеющей оси симметрии, лежащей в этой плоскости, и отдельной точки вне плоскости. Наиболее изучены планарно-хиральные производные ферроцена (XVII). Другими примерами являются ареновые комплексы хромтрикарбонила (XVIII), а также соединения XIX и XX:

зеркало

(XVII)

XVIII XIX XX

Спиральная хиральность обусловлена спиральной формой молекулы. Спираль может быть закручена влево или вправо, давая энантиомерные спирали. Например, в гексагелицене одна часть молекулы из-за пространственных препятствий вынуждена располагаться над другой:

гексагелицен
$C_{26}H_{16}$

Спираль гексагелицена и других подобных молекул имеет неполный поворот, но сохраняет левую или правую ориентацию.

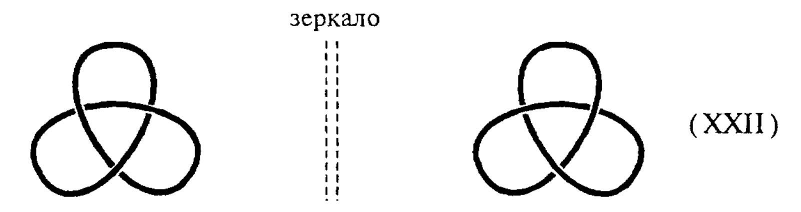
8.2.2.д. ХИРАЛЬНОСТЬ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ

Макроциклы, содержащие несколько десятков атомов, соединенных в кольцо, способны образовывать удивительные типы молекулярных структур, обладающих левой или правой спиральностью.

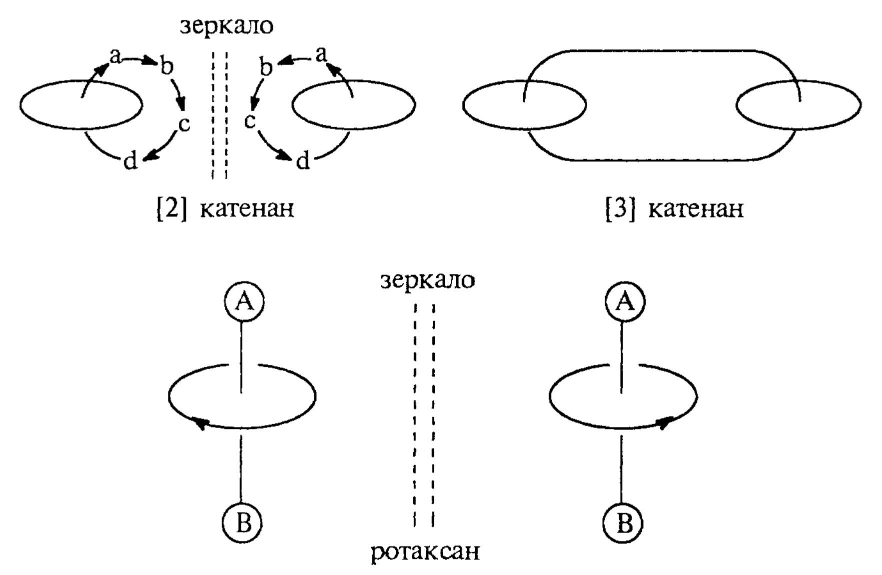
Например, в соединении XXI главная цепь имеет вид ленты Мебиуса, которая должна существовать в виде двух энантиомерных форм. Соединение XXI было синтезировано и действительно оказалось хиральным.

(XXI)

Циклы, состоящие из 66 или более членов, могут существовать в виде узлов (XXII), завязанных слева направо или справа налево, и поэтому должны быть хиральными.



Хиральными могут быть также соответствующим образом замещенные *катенаны* и *ротаксаны*. Эти соединения состоят из двух или нескольких самостоятельных частей, которые не связаны между собой валентными связями, но тем не менее удерживаются вместе. Катенаны построены из двух или нескольких циклов, соединенных как звенья цепи; в ротаксанах линейная молекула продета сквозь циклическую молекулу и не может из нее выскользнуть благодаря наличию объемных концевых групп.



Катенаны и ротаксаны можно получить или *статистическим синтезом*, или *направленным синтезом*. Принцип статистического синтеза пояснен следующей схемой:

|—X + X-X + X—| + ○ ⟶ |-○-| + |——| + ○

Б А Б В Г Д Е

Соединение А связывается по двум концам с соединением Б в присутствии огромного избытка макроциклического соединения В. До реакции с молекулами Б какая-то часть молекул А должна случайно оказаться продетой сквозь цикл В, и поэтому наряду с продуктами Д и Е образуется некоторое количества ротаксана Г. Примеры приведены ниже:

$$(CH_2)_{32} + Ar_3C{-}O{-}(CH_2)_{13}{-}O{-}CAr_3 \xrightleftharpoons{H^+\text{(2-нафталинсульфоновая кислота)}}$$

$$\rightleftharpoons (CH_2)_{32} + HO{-}(CH_2)_{13}{-}OH \rightleftharpoons$$

$$\rightleftharpoons HO{-}[(CH_2)_{32}]{-}(CH_2)_{13}{-}OH \xrightleftharpoons{Ar_3COH}$$

$$\rightleftharpoons Ar_3CO{-}[(CH_2)_{32}]{-}(CH_2)_{13}{-}OCAr_3 \text{ (выход 1\%)}$$

$$Ar = (CH_3)_3C{-}C_6H_4{-}$$

$$HO(CH_2CH_2O)_{8,7}H + \text{пирокатехин} \longrightarrow \text{краун-полиэфир (В)}$$

полиэтиленгликоль-400 · пирокатехин · краун-полиэфир (В) [$C_6H_4[O(CH_2CH_2O)_{8,7}]_2C_6H_4$]

$$В + ArPh_2C{-}O{-}(CH_2CH_2O)_{8,7}{-}CPh_2Ar \xrightleftharpoons{H^+}$$

$$(Ar = Br{-}CH_2{-}C_6H_4{-})$$

ротаксан
(выход 18,5%)

$-ZnBr_2$ | Zn/Cu

катенан
(выход 14%)

Хиральные катенаны и ротаксаны в настоящее время еще не получены.

8.3. КОНФИГУРАЦИЯ И КОНФОРМАЦИЯ

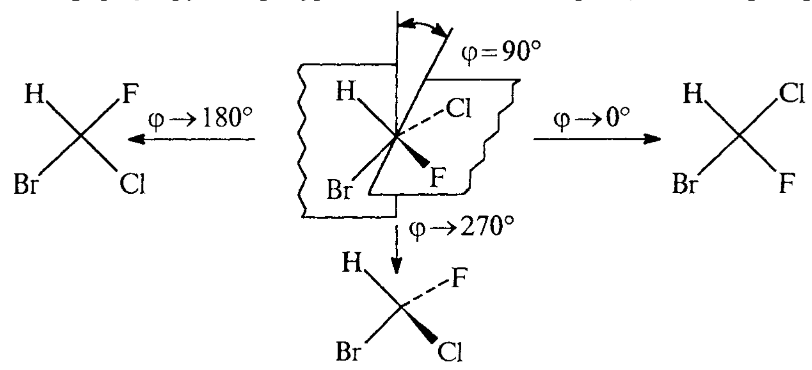
Конформация молекулы определяется как любое относительное расположение атомов молекулы в пространстве, которое может быть достигнуто без нарушения целостности молекулы. Конформационные переходы возникают вследствие стереохимической нежесткости большинства молекул, когда происходит свободное вращение вокруг простых σ-связей или деформация валентных углов. Важно, что одна конформация превращается в другую без разрыва существующих в молекуле валентных связей. Как уже говорилось в гл. 4 (ч. 1) при обсуждении свободного вращения, в алканах разные конформации имеют разную энергию. Обычно при свободном вращении вокруг σ-связи энергия изменяется волнообразно: максимумы чередуются с минимумами. Минимумы на энергетической кривой соответствуют изомерным конформерам.

Изучение свободного вращения и химических свойств конформеров называется *конформационным анализом.* Основы конформационного анализа циклических углеродных систем будут даны в гл. 24 (ч. 3); конформации алканов уже рассматривались в гл. 4 (ч. 1).

Конфигурация молекулы — понятие более качественное, детализирующее положение атомов в пространстве в меньшей степени, чем конформация. Конфигурация — это стереохимическая особенность данного расположения атомов в пространстве данной молекулы. Одна и та же стереохимическая конфигурация может включать в себя множество конформаций, отличающихся друг от друга величинами соответствующих валентных или торсионных (двугранных) углов внутреннего вращения. Конформационные переходы могут изменить, а могут и не изменить стереохимическую конфигурацию молекулы.

В качестве примера рассмотрим деформацию хиральной тетраэдрической молекулы бромхлорфторметана в плоскую форму (энергетически очень невыгодную). Такую деформацию можно осуществить двумя способами. Во-первых, можно вращать плоскость ClCF относительно плоскости HCBr. При уменьшении угла φ, который в исходном тетраэдре равен 90°, до $\varphi = 0$ получаем плоскоквадратный бромхлорфторметан, который на приведенной схеме показан справа. При вращении в обратную сторону при $\varphi = 180°$ получаем изомерный плоский тригалометан. Продолжая поворот плоскости в том же направлении, при $\varphi = 270°$ вновь получаем тетраэдр, но энантиомерный первоначальному.

В области $0° < \varphi < 180°$ существует множество искаженных тетраэдров, которым соответствуют энантиомерные искаженные тетраэдры в области $180° < \varphi < 360°$. Внутри каждого из этих двух интервалов изменения φ стереохимическая конфигурация тетраэдра не меняется. Изменение конфигурации, т.е. переход левого энантиомера в правый, происходит при $\varphi = 0°$ и $\varphi = 180°$, где молекула имеет форму другой фигуры — плоского квадрата, а не тетраэдра.



Второй путь перехода хирального тетраэдра в плоский квадрат заключается в изменении валентных углов от 109,5° до 90°, как показано ниже:

При такой деформации образуется третий изомер плоскоквадратного бромхлорфторметана, и снова стереохимическая конфигурация сохраняется вплоть до достижения планарной формы. Продолжая указанное движение дальше, придем к энантиомерной форме исходного тетраэдра.

Хиральный тетраэдр можно перевести в энантиомер и без промежуточного ахирального интермедиата, каковым являлся плоский квадрат на приведенных выше схемах. Это можно осуществить следующим образом:

Здесь все фигуры хиральны. Следовательно, прохождение через ахиральный интермедиат — не обязательное условие изменения стереохимической конфигурации. Условием изменения конфигурации является только изменение молекулярной топологической формы.

Хотя энантиомеризация бромхлорфторметана на практике не происходит, так как указанные выше деформации требуют энергии активации большей, чем энергия разрыва связей в молекуле, проведенный теоретический анализ доказывает, что конфигурация характеризует свойства целой совокупности конформаций и остается неизменной при конформационных переходах до тех пор, пока не меняется молекулярная топологическая форма.

Граничные состояния между двумя стереохимическими конфигурациями могут быть хиральными или ахиральными, но обязательно другой топологической формы.

8.3.1. АБСОЛЮТНАЯ И ОТНОСИТЕЛЬНАЯ КОНФИГУРАЦИИ

Тетраэдрическую модель строения органических соединений предложили Вант-Гофф и Ле Бель в 1874 г. Они пришли к выводу, что если две молекулы являются стереоизомерами, то их можно описать зеркальными формулами, и если один изомер вращает плоскость поляризации влево, то второй должен вращать вправо. По знаку вращения можно определить *относительную* конфигурацию стереоизомеров. Однако между *абсолютной* конфигурацией, т.е. истинным расположением групп вокруг данного хирального центра, и знаком вращения прямого соответствия нет. Определить абсолютную конфигурацию химическими методами, если не известна абсолютная конфигурация хотя бы одного хирального реагента (а так и было вначале), невозможно. Спектральные методы могут дать информацию только об относительной конфигурации. В настоящее время существуют лишь два метода независимого определения абсолютной конфигурации: теоретический расчет и исследование аномальной дифракции рентгеновских лучей на ядрах тяжелых элементов.

Но в конце XIX — начале XX в. этих методов не существовало, и поэтому химики придумали следующий выход. Решили просто взять в качестве стандарта какое-нибудь одно соединение и произвольно приписать ему одну из возможных абсолютных конфигураций. Выбор пал на глицериновый альдегид по той причине, что он структурно связан с сахарами, которые в то время изучал Эмиль Фишер. (+)-Изомеру была приписана абсолютная конфигурация XXIII, и он был обозначен буквой *D* (*dextrogyrus* — правовращающий), а соответствующий (–)-изомер XXIV — буквой *L* (*laevogyrus* — левовращающий).

CHO, $HOCH_2$, H, OH

(XXIII)

D-глицериновый альдегид

+[α]

CHO, HO, H, CH_2OH

(XXIV)

L-глицериновый альдегид

–[α]

Как только был выбран стандарт, стало возможным соотносить с ним конфигурацию других соединений. Например, при окислении с помощью HgO (+)-глицериновый альдегид дает (–)-глицериновую кислоту. Данная реакция не затрагивает асимметрический атом, поэтому очень мало вероятно, чтобы его конфигурация изменилась, и, следовательно, (–)-глицериновая кислота относится к *D*-ряду:

(+)-*D*-глицериновый альдегид $\xrightarrow{HgO}$ (–)-*D*-глицериновая кислот

Подобным образом можно провести отнесение других соединений к той или иной конфигурации глицеринового альдегида, что было сделано для многих тысяч соединений. К *D*- или *L*-ряду были отнесены даже такие соединения, которые не имеют асимметрических атомов, например аллены и дифенилы.

8.3.2. ПРОЕКЦИИ ФИШЕРА

Изобразить на бумаге пространственную формулу сложного органического соединения довольно трудно. Поэтому в 1891 г. Э.Фишер предложил представлять пространственное строение в виде проекций, названных его именем.

Для построения *проекционных формул Фишера* тетраэдр поворачивают так, чтобы две связи, лежащие в горизонтальной плоскости, были направлены к наблюдателю, а две связи, лежащие в вертикальной плоскости, — от наблюдателя. Это расположение переносят на бумагу:

L-глицериновый альдегид

Поскольку на тетраэдр можно смотреть с разных сторон, одна модель может дать 12 внешне непохожих формул Фишера. Чтобы получить правильные результаты, необходимо помнить, что формулы Фишера являются проекциями на плоскость, и их нужно рассматривать иначе, чем пространственные модели. Поэтому вводится ряд ограничений. Формулу нельзя выводить из плоскости чертежа и нельзя поворачивать на 90°, хотя поворот на 180° допустим:

$$\begin{array}{ccc} & \mathrm{CHO} & \\ \mathrm{HOCH_2} & — | — & \mathrm{OH} \\ & \mathrm{H} & \end{array} = \begin{array}{ccc} & \mathrm{H} & \\ \mathrm{HO} & — | — & \mathrm{CH_2OH} \\ & \mathrm{CHO} & \end{array} \neq \begin{array}{ccc} & \mathrm{OH} & \\ \mathrm{OHC} & — | — & \mathrm{H} \\ & \mathrm{CH_2OH} & \end{array}$$

Можно при фиксированном положении одной группы остальные три вращать по часовой стрелке или против часовой стрелки. Это равнозначно вращению σ-связи в пространственных моделях:

$$\begin{array}{ccc} & \mathrm{CHO} & \\ \mathrm{HOCH_2} & — | — & \mathrm{OH} \\ & \mathrm{H} & \end{array} = \begin{array}{ccc} & \mathrm{CHO} & \\ \mathrm{OH} & — | — & \mathrm{H} \\ & \mathrm{CH_2OH} & \end{array} = \begin{array}{ccc} & \mathrm{CHO} & \\ \mathrm{H} & — | — & \mathrm{CH_2OH} \\ & \mathrm{OH} & \end{array} = \begin{array}{ccc} & \mathrm{CHO} & \\ \mathrm{H} & — | — & \mathrm{CH_2OH} \\ & \mathrm{OH} & \end{array}$$

Однако взаимная перестановка любых двух групп в проекциях Фишера приводит к превращению энантиомера в его зеркальное отображение.

$$\begin{array}{ccc} & \mathrm{CHO} & \\ \mathrm{HO} & — | — & \mathrm{H} \\ & \mathrm{CH_2OH} & \end{array} \qquad \underbrace{\begin{array}{ccc} & \mathrm{CHO} & \\ \mathrm{H} & — | — & \mathrm{OH} \\ & \mathrm{CH_2OH} & \end{array} \quad \begin{array}{ccc} & \mathrm{CHO} & \\ \mathrm{HO} & — | — & \mathrm{CH_2OH} \\ & \mathrm{H} & \end{array} \quad \begin{array}{ccc} & \mathrm{CHO} & \\ \mathrm{HOCH_2} & — | — & \mathrm{H} \\ & \mathrm{OH} & \end{array}}$$

L-глицериновый альдегид — *D*-глицериновый альдегид

Проекции Фишера нельзя применять к молекулам, хиральность которых связана не с хиральным центром, а с другими элементами (осью, плоскостью). В таких случаях необходимы трехмерные изображения.

8.3.3. СИСТЕМА КАНА–ИНГОЛЬДА–ПРЕЛОГА

Система Фишера в свое время позволила создать логичную и непротиворечивую стереохимическую систематику большого числа природных соединений, ведущих свое происхождение от амино-

кислот и сахаров. Относительная конфигурация энантиомеров в этой системе определялась путем химической корреляции, т.е. путем перехода от данной молекулы к *D*- или *L*-глицериновому альдегиду через последовательность химических реакций, не затрагивающих асимметрический атом углерода. Вместе с тем, если молекула, конфигурацию которой требовалось установить, по своей структуре очень сильно отличалась от глицеринового альдегида, скоррелировать ее конфигурацию с конфигурацией глицеринового альдегида химическим путем было очень обременительно. Кроме того, отнесение конфигурации к *D*- или *L*-ряду не всегда было однозначно. Например, *D*-глицериновый альдегид в принципе можно превратить в глицериновую кислоту, затем действием диазометана в метиловый эфир и далее селективным окислением первичной спиртовой функции и этерификацией диазоэтаном в метиловоэтиловый эфир гидроксималоновой кислоты (XXV). Все эти реакции не затрагивают хиральный центр, и поэтому можно сказать, что диэфир XXV относится к *D*-ряду.

$$\begin{array}{c}\mathrm{CHO}\\ \mathrm{H}-\mathrm{C}-\mathrm{OH}\\ \mathrm{CH_2OH}\end{array}\xrightarrow{\mathrm{HgO}}\begin{array}{c}\mathrm{COOH}\\ \mathrm{H}-\mathrm{C}-\mathrm{OH}\\ \mathrm{CH_2OH}\end{array}\xrightarrow{\mathrm{CH_2N_2}}\begin{array}{c}\mathrm{COOCH_3}\\ \mathrm{H}-\mathrm{C}-\mathrm{OH}\\ \mathrm{CH_2OH}\end{array}\xrightarrow{[\mathrm{O}]}\begin{array}{c}\mathrm{COOCH_3}\\ \mathrm{H}-\mathrm{C}-\mathrm{OH}\\ \mathrm{COOH}\end{array}\xrightarrow{\mathrm{CH_3CHN_2}}\begin{array}{c}\mathrm{COOCH_3}\\ \mathrm{H}-\mathrm{C}-\mathrm{OH}\\ \mathrm{COOC_2H_5}\end{array}\ (\mathrm{XXV})$$

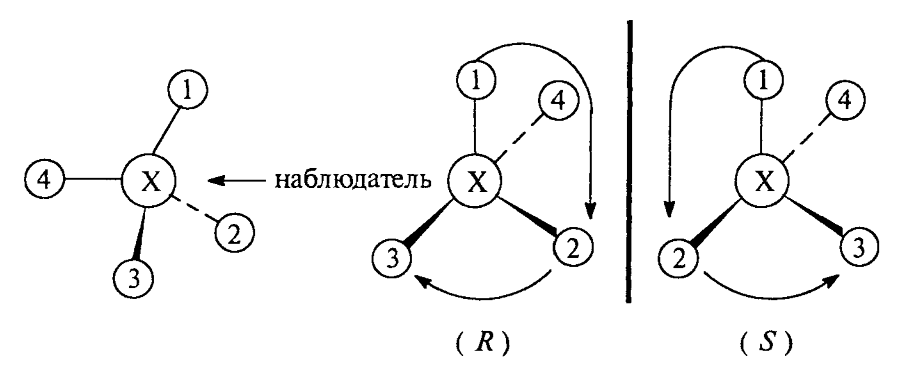
$$\begin{array}{c}\mathrm{COOH}\\ \mathrm{H}-\mathrm{C}-\mathrm{OH}\\ \mathrm{CH_2OH}\end{array}\xrightarrow{\mathrm{CH_3CHN_2}}\begin{array}{c}\mathrm{COOC_2H_5}\\ \mathrm{H}-\mathrm{C}-\mathrm{OH}\\ \mathrm{CH_2OH}\end{array}\xrightarrow{[\mathrm{O}]}\begin{array}{c}\mathrm{COOC_2H_5}\\ \mathrm{H}-\mathrm{C}-\mathrm{OH}\\ \mathrm{COOH}\end{array}\xrightarrow{\mathrm{CH_2N_2}}\begin{array}{c}\mathrm{COOC_2H_5}\\ \mathrm{H}-\mathrm{C}-\mathrm{OH}\\ \mathrm{COOCH_3}\end{array}\ (\mathrm{XXVI})$$

Если же первую этерификацию проводить диазоэтаном, а вторую — диазометаном, то получится диэфир XXVI, который по той же причине также следует отнести к *D*-ряду. На самом же деле соединения XXV и XXVI представляют собой энантиомеры, т.е. один относится к *D*-, а другой — к *L*-ряду. Таким образом,

отнесение зависит от того, какую из сложноэфирных групп — CO_2Et или CO_2Me — признать «главной».

Указанные ограничения фишеровской системы, а также тот факт, что в 1951 г. появился рентгеноструктурный метод определения истинного расположения групп вокруг хирального центра, привели к созданию в 1966 г. новой, более строгой и непротиворечивой системы описания стереоизомеров, известной под названием *R*, *S*-номенклатуры Кана–Ингольда–Прелога (КИП), или *правил последовательного старшинства.* Эта система в настоящее время практически вытеснила *D*, *L*-систему Фишера (последняя, однако, все еще употребляется для углеводов и аминокислот). В системе КИП к обычному химическому названию прибавляются специальные дескрипторы *R* или *S*, строго и однозначно определяющие абсолютную конфигурацию.

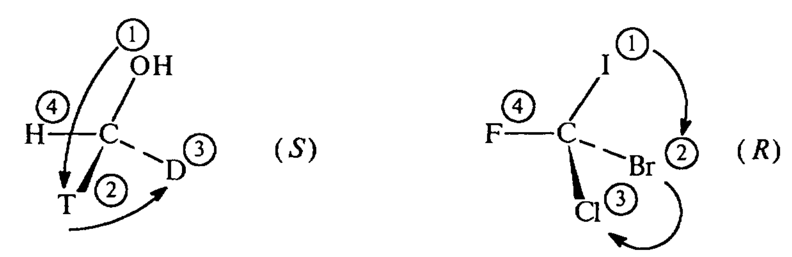
Возьмем соединение типа Xabcd, содержащее один асимметрический центр X. Чтобы установить его конфигурацию, четыре заместителя у атома X следует пронумеровать и расположить в ряд в порядке уменьшения старшинства (см. ниже), т.е. $1 > 2 > 3 > 4$. Заместители рассматриваются наблюдателем со стороны, наиболее удаленной от самого младшего заместителя (обозначенного номером 4). Если при этом направление убывания старшинства $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3$ совпадает с движением по часовой стрелке, то конфигурацию данного асимметрического центра обозначают символом *R* (от лат. *rectus* — правый), а если против часовой стрелки — символом *S* (*sinister* — левый).



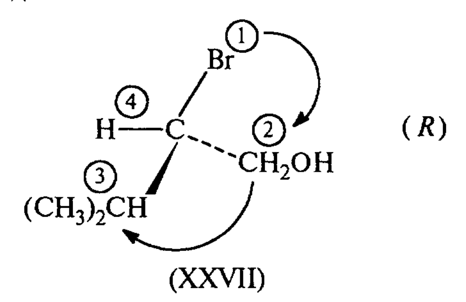
Приведем несколько правил последовательного старшинства, достаточных для рассмотрения подавляющего большинства хиральных соединений.

1. Предпочтение по старшинству отдается атомам с более высокими атомными номерами. Если номера одинаковы (в случае изотопов), то более старшими считается атом с наибольшей атомной массой. Самый младший «заместитель» — неподеленная элект-

ронная пара. Таким образом, старшинство возрастает в ряду: неподеленная пара < H < D < T < Li < B < C < N < O < F < Si < < P < S < Cl < Br < I. Например:



2. Если с асимметрическим атомом непосредственно связаны два, три или все четыре одинаковых атома, порядок устанавливается по атомам второго пояса, которые связаны уже не с хиральным центром, а с теми атомами, которые имели одинаковое старшинство. Например, в молекуле XXVII по первому атому групп CH_2OH и $(CH_3)_2CH$ установить старшинство не удается, однако предпочтение отдается CH_2OH, так как атомный номер кислорода больше, чем углерода. Группа CH_2OH старше, несмотря на то что в ней с атомом углерода связан лишь один атом кислорода, а в группе $CH(CH_3)_2$ — два атома углерода. Если и вторые атомы в группе одинаковы, порядок определяется по атомам третьего пояса и т.д.:

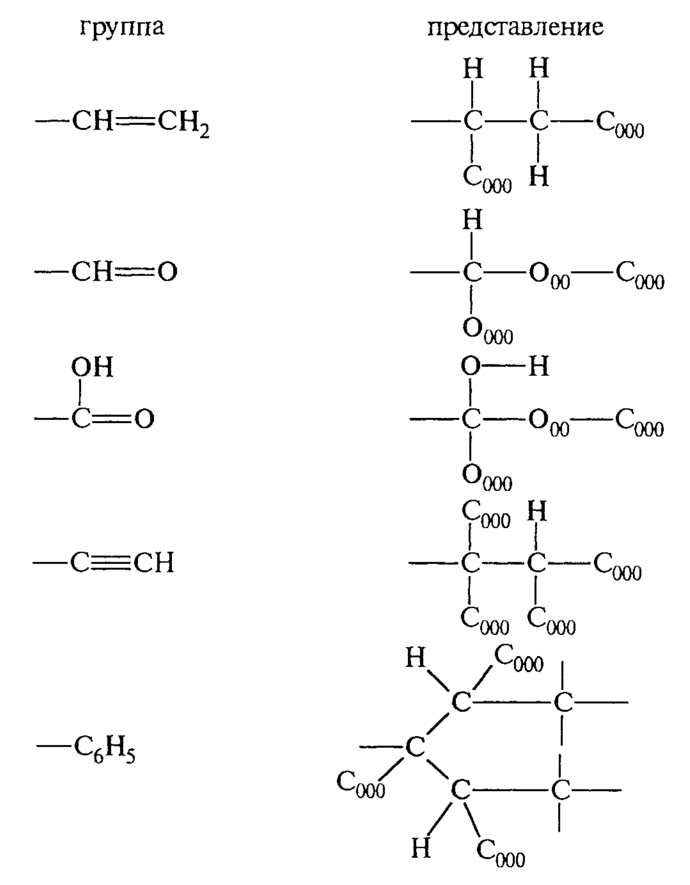


(XXVII)

Если и такая процедура не привела к построению однозначной иерархии, ее продолжают на все более возрастающих расстояниях от центрального атома, пока, наконец, не встретятся различия, и все четыре заместителя получат свое старшинство. При этом любое предпочтение, приобретаемое тем или иным заместителем на одной из стадий согласования старшинства, считается окончательным и на последующих стадиях переоценке не подлежит. Если в молекуле встречаются точки разветвления, процедуру установления старшинства атомов следует продолжать вдоль молекулярной цепи наибольшего старшинства. При этом для того или иного центрального атома решающее значение имеет число

связанных с ним других атомов высшего старшинства. Например, $CCl_3 > CHCl_2 > CH_2Cl$.

3. Формально принимается, что валентность всех атомов, кроме водорода, равна 4. Если истинная валентность атома меньше (например, у кислорода, азота, серы), то считается, что у этого атома имеется $4-n$ (где n — настоящая валентность) так называемых *фантом-заместителей*, которым приписывается нулевой порядковый номер и отводится последнее место в перечне заместителей. В соответствии с этим группы с двойными и тройными связями представляют так, как если бы они были расщеплены на две или три простые связи. Например, при представлении двойной связи C=C каждый атом рассматривается как связанный с двумя атомами углерода, причем считается, что второй из этих атомов углерода имеет три фантом-заместителя. В качестве примера рассмотрим представления групп $-CH{=}CH_2$, $-CHO$, $-COOH$, $-C{\equiv}CH$ и $-C_6H_5$. Эти представления выглядят следующим образом:



Первые атомы во всех этих группах связаны соответственно с (H, C, C), (H, 0, 0), (0, 0, 0), (C, C, C) и (C, C, C). Этой информации достаточно, чтобы группу COOH поставить на первом месте (самая старшая), группу CHO — на втором, а группу $CH{=}CH_2$ — на последнем (пятом) месте, поскольку наличие трех одинаковых атомов 0 или C предпочтительнее наличия двух таких атомов, а наличие хотя бы одного атома кислорода предпочтительнее наличия даже трех атомов углерода. Чтобы сделать вывод об относительном старшинстве групп $C{\equiv}CH$ и C_6H_5, нужно пойти дальше по цепи. Группа C_6H_5 имеет два атома углерода типа (C, C, C), связанные с (C, C, H) , а третий атом относится к типу (0, 0, 0). Группа $C{\equiv}CH$ имеет только одну группировку (C, C, H), но две группировки (0, 0, 0). Следовательно, C_6H_5 старше, чем $C{\equiv}CH$, т.е. по порядку старшинства пять указанных групп займут ряд $COOH > CHO > C_6H_5 > C{\equiv}CH > CH{=}CH_2$.

Старшинство наиболее часто встречающихся заместителей можно определить по табл. 8.2, в которой условный номер означает старшинство.

Таблица 8.2

Старшинство некоторых групп по Кану — Ингольду — Прелогу

Группа	Условный номер	Группа	Условный номер
1	2	3	4
Аллил, $-CH_2CH{=}CH_2$	10	*трет*-Бутоксикарбонил, $-COOC(CH_3)_3$	42
Амино, $-NH_2$	43	Винил, $-CH{=}CH_2$	15
Аммонио, $-NH_3^+$	44	Водород, $-H$	1
Ацетил, $-COCH_3$	36	*н*-Гексил, $-C_6H_{13}$	7
Ацетиламино, $-NHCOCH_3$	48	Гидрокси, $-OH$	57
Ацетокси, $-OCOCH_3$	64	Гликозилокси	62
Бензил, $-CH_2C_6H_5$	13	Диметиламино, $-N(CH_3)_2$	51
Бензилокси, $-OCH_2C_6H_5$	60	2,4-Динитрофенил	34
Бензоил, $-COC_6H_5$	37	3,5-Динитрофенил	28
Бензоиламино, $-NHCOC_6H_5$	49	Диэтиламино, $-N(C_2H_5)_2$	52
Бензоилокси, $-OCOC_6H_5$	65	*изо*-Бутил, $-CH_2CH(CH_3)_2$	9
Бензоилоксикарбониламино, $-NHCOOCH_2C_6H_5$	50	*изо*-Пентил, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$	8
		изо-Пропенил, $-C(CH_3){=}CH_2$	20
Бром, $-Br$	75	*изо*-Пропил, $-CH(CH_3)_2$	14
втор-Бутил, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$	16	Йод, $-I$	76
н-Бутил, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$	5	Карбоксил, $-COOH$	38
трет-Бутил, $-C(CH_3)_3$	19	2,6-Ксилил	31

1	2	3	4
3,5-Ксилил,	26	Пропаргил, $-CH_2C{\equiv}CH$	12
Меркапто, $-SH$	69	Сульфо, $-SO_3H$	73
Метил, $-CH_3$	2	*м*-Толил	25
Метиламино, $-NHCH_3$	45	*о*-Толил	30
Метилсульфинил, $-SOCH_3$	71	*п*-Толил	23
Метилсульфинилокси, $-OSOCH_3$	66	Триметиламмонио, $-\overset{+}{N}(CH_3)_3$	53
Метилсульфонил, $-SO_2CH_3$	72	Тритил, $-C(C_6H_5)_3$	32
Метилсульфонилокси, $-OSO_2CH_3$	67	Фенил, $-C_6H_5$	22
Метилтио, $-SCH_3$	70	Фенилазо, $-N{=}NC_6H_5$	54
Метокси, $-OCH_3$	58	Фениламино, $-NHC_6H_5$	47
Метоксикарбонил, $-COOCH_3$	39	Фенокси, $-OC_6H_5$	61
нео-Пентил, $-CH_2C(CH_3)_3$	11	Формил, $-CHO$	35
Нитро, $-NO_2$	56	Формилокси, $-OCHO$	63
Нитрозо, $-NO$	55	Фтор, $-F$	68
м-Нитрофенил	27	Хлор, $-Cl$	74
о-Нитрофенил	33	Циклогексил, $-C_6H_{11}$	17
п-Нитрофенил	24	Этил, $-CH_2-CH_3$	3
Пентил, $-C_5H_{11}$	6	Этиламино, $-NHC_2H_5$	46
Пропенил, $-CH{=}CHCH_3$	18	Этинил, $-C{\equiv}CH$	21
Пропил, $-CH_2CH_2CH_3$	4	Этокси, $-OC_2H_5$	59
Пропинил, $-C{\equiv}CCH_3$	29	Этоксикарбонил, $-COOC_2H_5$	40

Правила последовательного старшинства были специально задуманы так, чтобы оказаться в максимально близком соответствии с ранней систематикой Фишера, так как по счастливой случайности оказалось, что *D*-глицериновый альдегид имеет действительно ту конфигурацию, которая ему произвольно была приписана вначале. В результате большинство *D*-центров и, что очень важно, сам глицериновый альдегид имеют (*R*)-конфигурацию, а *L*-стереоизомеры обычно принадлежат к (*S*)-ряду:

D-ряд (*R*)-ряд *L*-цистеин (*R*)-цистеин

Одним из исключений является *L*-цистеин, который принадлежит к (*R*)-ряду, так как сера по правилам старшинства предпочтительнее кислорода. В системе КИП генетическое родство между молекулами во внимание не принимается. Эта система может применяться только к соединениям с известной абсолютной конфигурацией. Если конфигурация неизвестна, то соединение приходится обязательно характеризовать знаком его вращения.

Правила последовательного старшинства применимы также и к описанию геометрических изомеров непредельных соединений. Заместители у каждого конца кратной связи при установлении старшинства должны рассматриваться отдельно. Если заместители, имеющие более высокое старшинство, расположены с одной и той же стороны двойной связи, соединению присваивают префикс *Z* (от немецкого *zusammen* — вместе), а если по разные стороны, то префикс *E* (*entgegen* — напротив). (*Z*, *E*)-Номенклатура алкенов рассматривалась в гл. 5 (ч. 1). Ниже приведены примеры отнесения структур с использованием (*Z*, *E*)-обозначений.

(*Z*) (*E*)

(*Z*)-бутен-2

2,(3*E*),4,5(*E*)-2-хлоргексадиен-2,4

(*E*)-оксим ацетофенона

5-хлор-3 [2(*E*)-хлорвинил] пентадиен-2(*Z*)-4(*Z*)-ол-1

Последний пример показывает, что преимущественное право включения в главную цепь имеет звено с *Z*-конфигурацией. Обозначения *R*, *S* могут быть применены и для соединений с аксиальной хиральностью. Для отнесения конфигурации изображают проекцию Ньюмена на плоскость, перпендикулярную хиральной оси, и далее применяют дополнительное правило, согласно которому заместители на конце оси, ближайшей к наблюдателю, рассматриваются как имеющие более высокое старшинство, чем заместители на дальнем конце оси. Тогда конфигурацию молекулы определяют направлением обхода заместителей по или против часовой стрелки в обычном порядке убывания старшинства от первого ко второму и затем третьему лиганду. Ниже это проиллюстрировано для 1,3-аллендикарбоновой и 2,2-йоддифенил-6,6-дикарбоновой кислот:

(*R*)-ряд (*S*)-ряд

Правила последовательного старшинства разработаны также для планарно- и спирально- хиральных молекул.

При изображении соединений с помощью фишеровских проекций можно легко определить конфигурацию без построения пространственных моделей. Формулу надо записать так, чтобы младший заместитель находился внизу; если при этом остальные заместители в порядке уменьшения старшинства располагаются по часовой стрелке, соединение относят к (*R*)-ряду, а если против часовой стрелки, то к (*S*)-ряду, например:

(*R*)-глицериновый альдегид (*S*)-глицериновый альдегид

Если младшая группа не находится внизу, то следует поменять ее местами с нижней группой, но следует помнить, что при этом происходит обращение конфигурации (см. 8.3.2).

8.3.4. СОЕДИНЕНИЯ С НЕСКОЛЬКИМИ ХИРАЛЬНЫМИ ЦЕНТРАМИ

Если в молекуле имеются два хиральных центра, то, поскольку каждый центр может иметь (*R*)- или (*S*)-конфигурацию, возможно существование четырех изомеров — *RR*, *SS*, *RS* и *SR*:

(*RR*)-	(*SS*)-	(*RS*)-	(*SR*)-
U	U	U	U
(*R*)T—V	(*S*)V—T	(*R*)T—V	(*S*)V—T
(*R*)X—Z	(*S*)Z—X	(*S*)Z—X	(*R*)X—Z
Y	Y	Y	Y

Поскольку молекула имеет только одно зеркальное отображение, энантиомером соединения (*RR*) может быть только изомер (*SS*). Аналогично другую пару энантиомеров образуют изомеры (*RS*) и (*SR*). Если меняется конфигурация лишь одного асимметрического центра, то такие изомеры называются *диастереомерами*. Диастереомеры — это стереоизомеры, не являющиеся энантиомерами. Так, диастереомерны пары (*RR*)/(*RS*), (*RR*)/(*SR*), (*SS*)/(*RS*) и (*SS*)/(*SR*). Изомеры (*RR*) и (*SS*), а также (*RS*) и (*SR*), будучи энантиомерами, должны иметь одинаковые свойства (за исключением знака вращения). Однако свойства диастереомеров не идентичны: они имеют разные температуры плавления и кипения, растворимость, реакционную способность и спектральные свойства. В частности, диастереомеры имеют различное удельное вращение. Один диастереомер может быть хирален и вращать плоскость поляризации света, а другой может быть ахирален и не вращать.

Хотя в общем случае при сочетании двух хиральных центров образуются четыре изомера, сочетание центров одинакового химического строения дает лишь три изомера: (*RR*) и (*SS*), являющиеся энантиомерами, и (*RS*), находящийся в диастереомерном отношении к обоим энантиомерам (*RR*) и (*SS*). Типичным примером является винная кислота, которая имеет только три изомера: пару энантиомеров и *мезо*-форму.

HOOC, H, C—OH, (C_2), C, H, COOH, HO

(*S*, *S*)-винная кислота

H, COOH, HO—C, (C_2), C, HOOC, H, OH

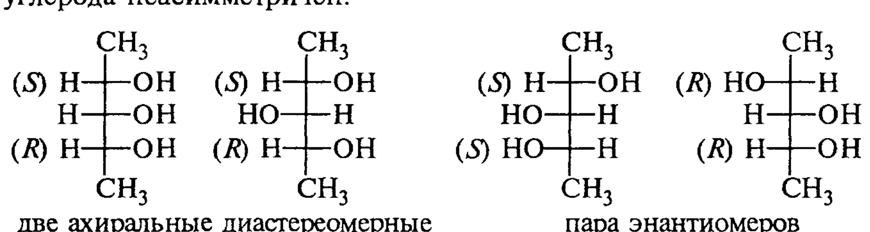
(*R*, *R*)-винная кислота

HOOC, OH, C—H, σ, (C_S), C, H, COOH, HO

(*R*, *S*)-винная кислота (*мезо*-винная кислота)

мезо-Винная кислота является (R, S)-изомером, который ахирален, поскольку объединение двух зеркально-симметричных фрагментов приводит к появлению плоскости симметрии (σ). *мезо*-Винная кислота представляет собой пример ахирального соединения *мезо*-конфигурации, которое построено из равного числа одинаковых по структуре, но разных по абсолютной конфигурации хиральных элементов. Все ациклические *мезо*-структуры имеют симметрию C_S, т.е. ахиральны.

Если в молекуле имеется n хиральных центров, максимальное число стереоизомеров можно рассчитать по формуле 2^n; правда, иногда число изомеров будет меньше благодаря наличию *мезо*-форм. Число хиральных центров может быть очень велико, например, в молекулах регулярных полимеров. Особый интерес представляют молекулы, в которых одинаковые по строению концевые группировки связаны между собой цепью, состоящей из одинаковых фрагментов. Простейшим примером являются 2,3,4-пентантриол и сходные молекулы. Если атомы углерода в положениях 2 и 4 оба (R) или оба (S), то средний атом углерода неасимметричен:



две ахиральные диастереомерные (эпимерные) *мезо*-формы — пара энантиомеров

Два диастереомера, имеющие различную конфигурацию только при одном хиральном центре, называются *эпимерами*. Эпимерные *мезо*-формы в целом ахиральны, так как имеют плоскость симметрии, но формально центральный атом все же асимметрический, поскольку он связан с четырьмя разными группами, и перестановка любых двух из них должна привести к образованию другого стереоизомера. Для того чтобы выделить асимметрические центры такого типа, их называют *центрами псевдоасимметрии*. Известны также соединения с *псевдохиральной осью* и *псевдохиральной плоскостью*.

Для наименований стереоизомеров молекул, содержащих два асимметрических атома углерода, два заместителя при каждом из которых одинаковы, а третьи отличаются, часто используют префиксы *эритро-* и *трео*-производные от названий сахаров эритрозы и треозы. Эти префиксы характеризуют систему в целом, а не каждый хиральный центр в отдельности. При изображении таких соединений с помощью проекций Фишера в паре *эритро*-

изомеров одинаковые группы располагаются с одной стороны, и если бы разные группы (Cl и Br в приведенном ниже примере) были одинаковы, получилась бы *мезо*-форма. В паре *трео*-изомеров одинаковые группы располагаются с разных сторон, и если бы разные группы были одинаковы, новая пара осталась бы энантиомерной парой.

эритро- | *эритро-* | *трео-* | *трео-*

мезо-

DL-пара

8.3.5. ЭНАНТИОМЕРНЫЕ КОНФОРМАЦИИ

При вращении вокруг простых связей в ациклических молекулах могут возникнуть конформации, находящиеся в энантиомерных отношениях друг к другу. Например, для молекулы бутана минимумам и максимумам на кривой зависимости свободной энергии от величины двугранного угла между плоскостями, в которых лежат атомы углерода, соответствуют следующие шесть конформаций (гл. 4):

(*Б*) +*sc* (*Г*) *ap* (*Е*) −*sc*

(*А*) *sp* (*В*) +*ac* (*Д*) −*ac*

Согласно правилам IUPAC, конформации следует называть так: *А* – синперипланарная (*sp*); *Б* и *Е* — синклинальные (*sc*); *В* и *Д* — антиклинальные (*ac*); *Г* — антиперипланарная (перипланарная — лежащая в одной плоскости; клинальный от греч. *clino* — гну). Ньюменовские формулы *Б*, *Г* и *Е* соответствуют относительно устойчивым конформациям, т.е. конформерам. Можно видеть, что синклинальные конформеры (*Б*) и (*Е*) энантиомерны. Чтобы различать их, конформеру (*Б*) присваивают знак «плюс» (+*sc*), а конформеру (*Е*) — знак (–). Аналогично антиклинальные заслоненные конформации (*В*) и (*Д*) (содержание которых в образце бутана практически равно нулю, так как они соответствуют максимумам свободной энергии) обозначают как +*ac* и –*ac*. Выбор знака связан с тем, что скошенный фрагмент CH_3–C–C–CH_3 можно рассматривать как часть спирали. Согласно правилам, правозакрученные (положительные) спирали уходят от наблюдателя по часовой стрелке (см. конформации *Б* и *В*), тогда как левозакрученные (отрицательные) спирали удаляются в направлении против часовой стрелки.

В случае бутана не возникает сомнений, на взаимном расположении каких заместителей основано обозначение конформаций: это CH_3-группы. В более сложных случаях руководствуются следующими правилами: 1) если все заместители разные, выбирают два из них (по одному у каждого из центральных атомов ньюменовской проекции), старших по правилу последовательности; 2) если один или оба центральных атома относятся к типу A_2BC, то в качестве опорного выбирают «уникальный» заместитель, в данном случае B, который имеется в единственном числе. В соответствии с этими правилами приведенную ниже конфигурацию 2,2,3-трихлорбутана следует обозначить как +*sc*. Отметим, что это обозначение не зависит от того, как проецировать этановый фрагмент на плоскость: со стороны группы CCl_2 или со стороны группы CHCl:

+*sc* ≡ +*sc*

Вернемся вновь к рассмотрению винных кислот. В растворе молекулы оптически активных (+)- и (–)-винных кислот могут находиться в разных конформациях, причем все эти конформации

хиральны. Содержание любого из конформеров в образующейся равновесной смеси определяется свободной энергией этого конформера, которая зависит от геометрических параметров данного конформера, но не зависит от его хиральности. Следовательно, любому из конформеров, существующих в растворе (*R*,*R*)-винной кислоты, обязательно должен соответствовать аналогичный конформер противоположной конфигурации в растворе (*S*,*S*)-винной кислоты. Соответствующий (*S*,*S*)-конформер представляет собой зеркальное отображение (*R*,*R*)-конформера и имеет точно такую же величину свободной энергии, как (*R*,*R*)-конформер. Таким образом, конформационный состав энантиомерных соединений должен быть одинаковым:

(*S*,*S*); +*sc* | (*R*,*R*); −*sc* | (*S*,*S*); −*sc* | (*R*,*R*); +*sc*

(*S*,*S*); *ap* | (*R*,*R*); *ap*

мезо-Винная кислота существует в растворе в виде смеси ахиральных конформаций симметрии S_2 (≡ *i*) и двух хиральных асимметрических конформаций, обладающих соответственно (+)- и (−)-спиральностью этанового фрагмента. Поскольку хиральные конформеры энантиомерны, они обладают одинаковой свободной энергией и поэтому присутствуют в равных соотношениях, т.е. хиральные конформации составляют рацемическую смесь. Следовательно, образец, содержащий много молекул *мезо*-винной кислоты, в любой момент времени будет ахирален:

(*R*,*S*); *ap*; ($S_2 \equiv i$)

+*sc* | −*sc*

(*R*,*S*); C_1

Подобные рассуждения применимы к любой конформационно-подвижной системе. Чтобы установить, будет ли такая система хиральной или ахиральной, необходимо выявить для данной молекулы так называемую статистическую симметрию, т.е. найти конформацию, которая независимо от ее относительной устойчивости имеет наивысшую симметрию. Для *мезо*-винной кислоты ею будет *sp*-конформация, для циклогексана — полностью заслоненная плоская гексагональная конформация C_{6h} и т.д.:

COOH COOH HO H H OH

COOH COOH HO HO H H

sp

C_s $(S_1 \equiv \sigma)$

C_{6h}

C_{6h}

Конформации высшей симметрии в этих случаях ахиральны, следовательно, образцы *мезо*-винной кислоты и циклогексана будут ахиральными. Для *D*- или *L*-винных кислот ахиральных конформаций вообще нет, т.е. и отдельные молекулы, и образцы, содержащие много молекул, будут обладать хиральными свойствами в любой момент времени.

8.4. МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНФИГУРАЦИИ

8.4.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ АБСОЛЮТНОЙ КОНФИГУРАЦИИ

Для определения абсолютной конфигурации применяются два метода: экспериментальное исследование аномальной дифракции рентгеновских лучей на ядрах тяжелых атомов и теоретический расчет величины оптического вращения.

8.4.1.а. ДИФРАКЦИЯ РЕНТГЕНОВСКИХ ЛУЧЕЙ

Благодаря тому что рентгеновские лучи при прохождении через кристаллы дают дифракционную картину, метод рентгеноструктурного анализа (РСА) широко используется для установления строения химических соединений. Когда дифракция происходит на электронных оболочках легких атомов (C, H, N, O, F, Cl), характер наблюдаемой интерференционной картины определяется только наличием самих ядер, но не их природой. Это

объясняется тем, что легкие атомы лишь рассеивают рентгеновские лучи, но не поглощают их, и поэтому в ходе эксперимента не происходит изменения фазы рассеянного излучения.

Тяжелые атомы не только рассеивают, но и поглощают рентгеновские лучи в определенных областях кривой поглощения. Если длина волны падающего излучения совпадает с начальным слабопоглощающим участком этой кривой, то наблюдается не только обычная дифракция, но также и некоторый сдвиг по фазе рассеянного излучения, обусловленный тем, что часть его поглощается. Это явление называется *аномальным рассеянием* рентгеновских лучей. При наличии лишь легких атомов РСА позволяет определить межъядерные расстояния между связанными и несвязанными атомами и на их основе сделать выводы о строении данной молекулы и наличии в ней хиральных элементов. В этом случае различить энантиомеры нельзя. Однако при наличии тяжелых атомов характер аномального рассеяния зависит не только от расстояния между атомами, но и от их относительного расположения в пространстве. Явление аномальной дифракции рентгеновских лучей позволяет непосредственно определить абсолютные конфигурации молекул, содержащих тяжелые атомы, а также молекул, в которые тяжелые атомы могут быть введены в качестве специальных меток.

Впервые такой анализ был проведен в 1951 г. Бейфутом, который на основании того, что K_α-излучение циркония совпадает с началом полосы поглощения рубидия, а L_α-излучение урана — с началом полосы поглощения брома, впервые установил абсолютную конфигурацию (+)-натрийрубидийтартрата (XXVIII) и гидробромида (–)-изолейцина (XXIX):

$$\begin{array}{ccc} & COORb & \\ HO & — | — & H \\ H & — | — & OH \\ & COONa & \end{array} \qquad \begin{array}{ccc} & COOH & \\ Br^{\ominus}\ H_3\overset{\oplus}{N} & — | — & H \\ H_3C & — | — & H \\ & C_2H_5 & \end{array}$$

(XXVIII) (XXIX)

После установления абсолютной конфигурации соединения XXVIII выяснилось, что ранее произвольно выбранная конфигурация (+)-глицеринового альдегида (см. с. 34), как это ни удивительно, угадана правильно.

В настоящее время с помощью РСА определена абсолютная конфигурация нескольких сотен соединений. Следует сказать, что

анализ аномальных дифракционных картин вручную чрезвычайно трудоемкий процесс. Однако с помощью современных автоматических дифрактометров, снабженных ЭВМ, на это уходит всего несколько дней.

8.4.1.б. ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ РАСЧЕТ ОПТИЧЕСКОГО ВРАЩЕНИЯ

В 1952 г. был опубликован квантово-химический расчет оптического вращения энантиомеров на примере *транс*-2,3-эпоксибутана (XXX). Конфигурация этого эпоксида может быть скоррелирована с конфигурацией винной кислоты и далее с глицериновым альдегидом. При этом снова обнаружилось, что ранее произвольно выбранная стереоформула *D*-глицеринового альдегида совершенно правильна, и нет необходимости изменять принятое в литературе в течение многих лет изображение этой конфигурации:

H CH_3

H_3C H

O

(XXX)

8.4.2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНОЙ КОНФИГУРАЦИИ

При определении относительной конфигурации соединение с неизвестной конфигурацией соотносят с другим соединением, конфигурация которого уже известна. Рассмотрим наиболее важные из этих методов.

8.4.2.а. ХИМИЧЕСКАЯ КОРРЕЛЯЦИЯ

Химические методы, которые могут быть использованы для установления относительных конфигураций, очень разнообразны и настолько тесно переплетены с общим материалом органической химии, что встречаются практически во всех главах этой книги, посвященных рассмотрению отдельных классов органических соединений. Поэтому здесь мы рассмотрим на нескольких примерах лишь основные принципы их применения.

Первая группа методов связана с превращением соединения с неизвестной конфигурацией в соединение с известной конфигурацией или образованием неизвестной конфигурации из известной без нарушения хирального элемента, например хирального

центра. Поскольку в ходе превращения хиральный центр не затрагивается, очевидно, что продукт должен иметь ту же конфигурацию, что и исходное соединение.

При этом вовсе не обязательно, что если неизвестное соединение относится к (*R*)-ряду, то и известное будет иметь (*R*)-конфигурацию. Например, при восстановлении (*R*)-1-бром-2-бутанола в 2-бутанол, не затрагивающем хиральный центр, продуктом будет (*S*)-изомер, несмотря на то что его конфигурация не изменилась. Это связано с тем, что группа CH_3CH_2, по определению (см. 8.3.3), младше группы $BrCH_2$, но старше группы CH_3:

$$\underset{(R)}{\begin{array}{c} OH \\ | \\ CH_3CH_2-\!\!\!-\!\!\!\!+\!\!\!\!-\!\!\!-CH_2Br \\ | \\ H \end{array}} \longrightarrow \underset{(S)}{\begin{array}{c} OH \\ | \\ CH_3CH_2-\!\!\!-\!\!\!\!+\!\!\!\!-\!\!\!-CH_3 \\ | \\ H \end{array}}$$

Одним из многих примеров химической корреляции является установление относительной конфигурации *D*-галактозы (XXXI) путем ее окисления. Поскольку этот процесс приводит к образованию оптически неактивной дикарбоновой кислоты, относительная конфигурация ее четырех хиральных центров может соответствовать или структуре XXXII, или структуре XXXIII. Но дикарбоновая кислота (XXXIV), полученная из галактозы путем окислительного отщепления альдегидного атома углерода, оптически активна. Следовательно, *D*-галактоза имеет относительную конфигурацию, показанную формулой XXXI:

$$\underset{(XXXI)}{\begin{array}{rcl} & CHO & \\ H & + & OH \\ HO & + & H \\ HO & + & H \\ H & + & OH \\ & CH_2OH & \end{array}} \qquad \underset{(XXXII)}{\begin{array}{rcl} & COOH & \\ H & + & OH \\ HO & + & H \\ HO & + & H \\ H & + & OH \\ & COOH & \end{array}} \qquad \underset{(XXXIII)}{\begin{array}{rcl} & COOH & \\ H & + & OH \\ H & + & OH \\ H & + & OH \\ H & + & OH \\ & COOH & \end{array}} \qquad \underset{(XXXIV)}{\begin{array}{rcl} & COOH & \\ HO & + & H \\ HO & + & H \\ H & + & OH \\ & COOH & \end{array}}$$

Аналогичные превращения с *L*-галактозой дают такие же результаты, за исключением противоположного знака оптического вращения. Следовательно, подобным путем можно выяснить лишь относительную конфигурацию исследуемых молекул (в данном случае XXXI и XXXII), но не их абсолютные конфигурации.

Ниже приведен пример конфигурационной корреляции (+)-винной кислоты с (+)-(*R*)-глицериновым альдегидом на основе превращений, не затрагивающих асимметрический центр:

COOH; H—C—OH; HO—C—H; COOH → → COOCH$_3$; H—C—OAc; HO—C—H; COOCH$_3$ $\xrightarrow{SOCl_2}$ COOCH$_3$; H—C—OAc; CHCl; COOCH$_3$ $\xrightarrow[H^+]{Zn}$

(+)-винная кислота

→ COOCH$_3$; H—C—OH; CH$_2$; COOCH$_3$ $\xrightarrow{NH_3}$ COOCH$_3$; H—C—OH; CH$_2$; CONH$_2$ $\xrightarrow[OH^-]{NaOBr}$ COOH; H—C—OH; CH$_2$NH$_2$ $\xrightarrow{HNO_2}$

→ COOH; H—C—OH; CH$_2$OH $\xleftarrow{HgO}$ CHO; H—C—OH; CH$_2$OH

(*R*)-(+)-глицериновый альдегид

Вторая группа методов химической корреляции основана на превращении при хиральном центре, механизм которого точно известен. Так, реакции S_N2 происходят с обращением (инверсией) конфигурации реакционного центра (см. гл.9). С помощью последовательности таких реакций конфигурация (+)-молочной кислоты была скоррелирована с конфигурацией (*S*)-(+)-аланина:

COOH; HO—C—H; CH$_3$ $\xleftarrow[S_N2]{NaOH}$ COOH; H—C—Br; CH$_3$ $\xrightarrow[S_N2]{NaNO_3}$ COOH; N$_3$—C—H; CH$_3$ $\xrightarrow[\text{новление}]{\text{восста-}}$ COOH; H$_2$N—C—H; CH$_3$

(*S*)-(+)-молочная кислота; (*R*)-; (*S*)-; (*S*)-(+)-аланин

Следует подчеркнуть, что понятие «обращение» или «сохранение» конфигурации применимо и к ахиральным реакционным центрам и служит для указания конкретного механизма реакции. Однако когда речь идет об абсолютных конфигурациях хиральных

реакционных центров (которые определяются правилами последовательного старшинства в рамках *R*,*S*-номенклатуры), привлекать понятие «обращение» или «сохранение» конфигурации нет смысла, так как та или иная конфигурация определяется только старшинством заместителей, и изменение старшинства в результате замещения одной из групп не обязательно совпадает с реальной пространственной ориентацией его вступления в молекулу, например:

$$CH_3SO_2{-}O{-}C(C_3H_7)(C_2H_5)(CH_3) \xrightarrow[\text{обращение конфигурации}]{LiAlD_4} C_3H_7(H_5C_2)(H_3C)C{-}D$$

(*S*)- (*S*)-

К третьей группе относятся биохимические методы. В ряду одного класса соединений, например аминокислот, определенный фермент атакует молекулы только одной конфигурации. Если какой-то фермент, скажем, атакует только (*S*)-аминокислоты, не трогая (*R*)-форму, и это экспериментально установлено на ряде примеров, то еще одна аминокислота, подвергающаяся действию того же фермента, должна принадлежать к (*S*)-ряду.

8.4.2.6. УСТАНОВЛЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНОЙ КОНФИГУРАЦИИ С ПОМОЩЬЮ ФИЗИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

В принципе для получения информации об относительной конфигурации молекул пригоден практически любой физический метод, применяемый в органической химии. Однако наиболее широко используют хироптические методы (ДОВ и КД; см. 8.2.1) и спектроскопию ЯМР.

Простейший путь использования хироптических методов для установления конфигурации заключается в сравнении параметров ДОВ и КД в сериях похожих соединений. В качестве иллюстрации приведем пример определения относительных конфигураций соединений XXXV и XXXVI. Эксперимент показал, что знаки эффекта Коттона для этих двух соединений противоположны, но форма и интенсивность спектральных кривых одинаковы. Другими словами, кривые ДОВ и КД зеркально-симметричны, и, следовательно, соединения XXXV и XXXVI можно рассматривать как *квази*-энантиомеры в хироптическом (но не в истинно структурном) смысле термина:

(XXXV) (XXXVI)

(выделены структурно похожие фрагменты)

В приведенном примере УФ-поглощение обусловлено карбонильным хромофором, который ахирален. Тем не менее наличие хирального окружения оказывает возмущающее действие на электронный переход группы C=O, позволяя установить относительные конфигурации.

При определении относительных конфигураций методом ЯМР обычно используют химические сдвиги и константы спин-спинового взаимодействия. Так, например, в 1,3-дитиане (XXXVII) экваториальные атомы водорода в положении 2 имеют значительно более высокий химический сдвиг, чем в аксиальном положении, на основании чего легко определить конфигурацию 2-замещенных дитианов:

H_a ← (3,32 м.д.)

H_e ← (4,07 м.д.)

(XXXVII)

Константы спин-спинового взаимодействия (*J*) *вицинальных** протонов в этановом фрагменте коррелируют с величинами соответствующих двугранных углов φ:

φ°	0	60	90	120	18
J_{AB}, Гц	8	2	0	3,5	10

* То есть протонов, находящихся у соседних атомов углерода; протоны, связанные с одним и тем же атомом, называются *геминальными*.

На этом основании можно определять конфигурацию, но только в рядах структурно-родственных соединений, так как величина J зависит также и от природы заместителей.

Еще один способ основан на явлении изменения химических сдвигов под влиянием лантанидных комплексов, которые называются *сдвигающими реагентами*. Известно, что шестикоординационные хелатные комплексы некоторых парамагнитных лантанидов (например, β-дикетонат европия XXXVIII) могут увеличивать координационное число до 8 путем образования неустойчивых ассоциатов с полярными электронодонорными группами типа C=O, OH, NH_2 и др. Это приводит к сильному изменению величины химических сдвигов ядер, близко расположенных к координирующему атому. Таким путем можно, например, отличить *экзо*- и *эндо*-изомеры борнеола (XXXIX):

XXXVIII *экзо*-XXXIX *эндо*-XXXIX

(В скобках приведены индуцированные химические сдвиги, обусловленные действием лантанидных сдвигающих реагентов, в м.д.)

Конфигурацию гомологов можно определить просто по знаку оптического вращения. В гомологических рядах вращение обычно меняется постепенно и в одном направлении, поэтому, если известна конфигурация достаточного числа членов данного ряда, конфигурацию остальных можно установить экстраполяцией.

8.5. МЕТОДЫ РАЗДЕЛЕНИЯ ЭНАНТИОМЕРОВ

Операции разделения рацемических смесей на составляющие их оптически активные компоненты называются *расщеплением*. Если хотя бы один энантиомер удается выделить в чистом виде, расщепление называют полным, в противном случае говорят, что произошло частичное расщепление, т.е.оптически активное соединение содержит примесь второго энантиомера.

Отношение экспериментально наблюдаемого удельного вращения вещества, полученного путем расщепления, к удельному

(абсолютному) вращению чистого энантиомера называется оптической чистотой (p). Тождественными оптической чистоте являются понятия энантиомерной чистоты или энантиомерного избытка (э.и.):

$$p = \frac{[\alpha] \text{ данного образца}}{[\alpha] \text{ чистого энантиомера}} \cdot 100\% ,$$

$$\text{э.и.} = \frac{E - E^*}{E + E^*} \cdot 100\% ,$$

где E — мольная доля энантиомера, находящегося в избытке; E^* — мольная доля другого энантиомера.

Любой процесс получения оптически активного вещества из оптически неактивного предшественника, в том числе и расщепление рацемических смесей, называется *оптической активацией*. Общим принципом всех процессов оптической активации является создание в той или иной форме диастереомерных взаимодействий.

8.5.1. РАСЩЕПЛЕНИЕ ЧЕРЕЗ ДИАСТЕРЕОМЕРЫ

Этот метод до настоящего времени использовался наиболее часто. Если рацемическое соединение содержит карбоксильную группу, то можно получить соль с оптически активным основанием. Если же рацемат содержит аминогруппу, то можно получить соль с оптически активной кислотой. Допустим, что оптически активный реагент (в данном случае основание или кислота) имеет (S)-конфигурацию. Тогда образующиеся соли будут смесью (RS)- и (SS)-диастереомеров, в отличие от энантиомеров их свойства будут уже различаться:

$$\begin{bmatrix} (R) \\ (S) \end{bmatrix} + (S)^* \longrightarrow \begin{Bmatrix} (R, S) \\ (S, S) \end{Bmatrix} \xrightarrow[\text{кристаллизация}]{\text{дробная}} \begin{cases} (R, S) \longrightarrow (R) \\ (S, S) \longrightarrow (S) \end{cases}$$

рацемат; оптически активный (S)-реагент; смесь диастереомеров; чистые диастереомеры; чистые энантиомеры

В принципе для разделения отличающихся по свойствам диастереомеров можно использовать разные методы, но на практике чаще всего применяют кристаллизацию, т.е. используют различие в растворимости двух диастереомеров. В настоящее время все чаще применяют хроматографические методы. На последней стадии из соли выделяют энантиомер.

Подбор реагента для разделения данной рацемической смеси производится исключительно эмпирически, так как каких-либо

теоретических предпосылок для прогнозирования различной растворимости диастереомерных солей не существует.

Для разделения рацемических кислотных соединений применяют природные оптически активные основания, которые называются алкалоидами, например бруцин, эфедрин, стрихнин, хинин, цинхонин, морфин и др. После проведения разделения их регенерируют и используют снова. Однако эти вещества сильно токсичны, и поэтому их стремятся заменить синтетическими оптически активными аминами, например α-фенилэтиламином. Таким путем расщепляется рацемическая 3-метил-2-фенилбутановая кислота:

COOH, Ph—C—H, CH_2Me_2 (*S*) + COOH, H—C—Ph, CH_2Me_2 (*R*) — рацемат + Ph, H—C—NH_2, Me (*R*) ⟶

⟶ смесь диастереомерных солей (*S*, *R*) и (*R*, *R*) —кристаллизация из водного спирта→ (*S*, *R*)-соль; (*R*, *R*)-соль

Для разделения рацемических основных соединений применяют оптически активные кислоты: винную, миндальную (α-гидроксифенилуксусную), аспарагиновую (аминоянтарную), глутаминовую (α-аминоглутаровую), камфорсульфоновую (XL) и др.

К сожалению, различие в растворимости энантиомеров редко бывает достаточно велико. Для того чтобы осуществить полное разделение в ходе одной операции, обычно приходится проводить многократную кристаллизацию, что делает разделение длительным, трудоемким процессом.

Если молекула не содержит кислотной или основной группировки, то ее можно сначала ввести в молекулу, а затем после разделения на энантиомеры снять, например

Cl—C_6H_4—CH(Ph)—OH (рацемат) + фталевый ангидрид ⟶

⟶ Cl—C_6H_4—CH(Ph)—O—C(=O)—C_6H_4—COOH (рацемат) —*S*-бруцин→

→ Cl—C_6H_4—CH(Ph)—O—C(=O)—C_6H_4—$COO^{\ominus}$ (бруцин H)$^{\oplus}$ —(1) кристаллизация из этилацетата; 2) гидролиз)→

диастереомерные соли

→ Cl—C_6H_4—CH(Ph)—OH (оптически активный)

Диастереомеры могут образовываться не только в результате взаимодействий кислот и оснований Бренстеда, как описано выше, но также в реакциях, в которых взаимодействуют кислоты и основания Льюиса. Так, при расщеплении ароматических соединений, в состав которых не входят ни кислотные, ни основные группировки (например, хиральных нафтиловых эфиров), может быть использована их способность образовывать π-комплексы с нитрофлуореном. Для этой цели используют реагент (XLI), в котором электроноакцепторная тетранитрофлуоренoноксимная группа придает ему способность к комплексообразованию с электронодонорными ароматическими кольцами, а фрагмент энантиомерной молочной кислоты обеспечивает реагенту в целом оптическую активность. Другим примером является расщепление *транс*-циклооктена путем образования комплекса с солью двухвалентной платины (кислота Льюиса), вторым лигандом у которой является молекула (*R*)-α-фенилэтиламина (XLII):

(XL): CH_2SO_3H, O, Me, Me

(XLI): NO_2, NO_2, O_2N, NO_2, N—O—C(H)(CH_3)—COOH

(XLII): $(CH_2)_4$, Pt, Cl, Cl, NH_2—C(CH_3)(H)(Ph)

8.5.2. ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЕ РАСЩЕПЛЕНИЕ

Если рацемическую смесь хроматографировать на колонке, заполненной хиральными веществами, энантиомеры должны проходить с разными скоростями и, следовательно, их можно разделить. Таким путем, например, миндальную кислоту разделяют на колонке, заполненной крахмалом. Можно использовать бумажную, колоночную, газовую и жидкостную хроматографию.

8.5.3. МЕХАНИЧЕСКОЕ РАСЩЕПЛЕНИЕ

В случае рацемической натрийаммониевой соли винной кислоты энантиомеры при температуре ниже 27 °С (здесь температура очень важна) кристаллизируются раздельно: в одном кристалле собираются (+)-изомеры, а в другом — (–)-изомеры. Такие кристаллы отличаются друг от друга зеркальностью формы, и их можно разделить с помощью пинцета и микроскопа. Именно таким путем Л.Пастер в 1848 г. впервые доказал, что рацемическая винная кислота в действительности представляет собой смесь (+)- и (–)-изомеров.

Однако такого рода кристаллизация свойственна лишь немногим веществам. Описано, например, расщепление гептагелицена (семь спирально сочлененных бензольных колец; аналог гексагелицена). Один из энантиомеров этого соединения, имеющий необычно высокое оптическое вращение ($[\alpha]_D^{20} = +6200°$), спонтанно выкристаллизовывается из бензола.

При аналогичном расщеплении 6-метил-3,3-диэтил-2,4-пиперидиндиона (XLIII) было взято 20 кг рацемата и после 400 перекристаллизаций получено всего 3 г оптически чистого правовращающего изомера. Одним из немногих соединений, которое можно разделить пинцетом, по методу Пастера, является 1,1'-динафтил (XLIV). При нагревании рацемата при 76–150 °С происходит фазовое изменение с образованием лево- и правовращающих кристаллов:

(XLIII)

(XLIV)

8.5.4. ФЕРМЕНТАТИВНОЕ РАСЩЕПЛЕНИЕ

Довольно часто для получения оптически активных веществ из рацематов используют ферменты, которые обладают высокой стереоспецифичностью действия. Наибольшее значение метод приобрел для стереоспецифического гидролиза *N*-ациламинокислот. Под действием фермента ацилазы на рацемическую *N*-ацетиламинокислоту *L*-изомер гидролизуется в 1000 раз быстрее *D*-изомера, и после окончания ферментативной реакции легко можно разделить *L*-аминокислоту и *D*-ацетиламинокислоту.

8.5.5. УСТАНОВЛЕНИЕ ОПТИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ

В большинстве случаев при расщеплении рацематов получаются энантиомеры, не имеющие 100%-й оптической чистоты. Для установления содержания в них второго энантиомера применяют фактически те же методы, что и для расщепления, с той лишь разницей, что в данном случае образующиеся диастереомерные комплексы не разделяют, а тем или иным способом определяют их концентрацию. Относительные концентрации диастереомеров можно определить любым способом, например с помощью ГЖХ- или ЯМР-спектроскопии.

8.6. АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ И КАТАЛИЗ

Асимметрическим синтезом называют реакции, в ходе которых один из двух энантиомеров хирального продукта образуется в большем количестве, чем второй. В асимметрическом синтезе ключевой является стадия, в которой так называемый ***прохиральный реагент превращается в хиральный продукт***. Прохиральными называются молекулы, способные превратиться в хиральные молекулы путем «одношагового» преобразования структуры. Например, фенилуксусную кислоту в одну стадию можно превратить в α-бромфенилуксусную кислоту, которая хиральна:

$$\underset{\text{прохиральная молекула}}{C_6H_5CH_2COOH} + Br_2 \xrightarrow[2)\ H_2O]{1)\ PBr_3} \underset{\text{хиральная молекула}}{C_6H_5\underset{\substack{|\\ Br}}{C}HCOOH}$$

В этой реакции (*R*)- и (*S*)-изомерные α-бромфенилуксусные кислоты образуются в строго одинаковых количествах (э.и. = 0), и, следовательно, реакцию нельзя назвать асимметрическим синтезом, хотя она и приводит к образованию хирального продукта

из ахирального. Чтобы энантиомерный избыток был отличен от нуля, необходимо обязательно соблюсти одно очень важное условие. Это условие состоит в том, что в ходе реакции обязательно должны возникнуть диастереомерные отношения между вновь возникающим хиральным элементом (в рассматриваемом примере — центром хиральности) и вторым хиральным элементом, специально вводимым в реагирующую систему. Например, прохиральная молекула натриевой соли метилэтилмалоновой кислоты при декарбоксилировании дает рацемическую 2-метилмасляную кислоту, но бруциновая соль дает продукт с избытком левовращающего изомера:

$$(CH_3)(C_2H_5)C(COOH)(COO^{\ominus}Na^{\oplus}) \xrightarrow[\text{2) } H_3O^+]{\text{1) нагревание, } -CO_2} C_6H_5CH(CH_3)\text{—}COOH$$

$[\alpha]_D = 0$ (э.и. = 0)

$$(CH_3)(C_2H_5)C(COOH)(COOH\cdot\text{бруцин}) \xrightarrow[\text{2) } H_3O^+]{\text{1) нагревание, } -CO_2} C_6H_5CH(CH_3)COOH$$

$[\alpha]_D = -1{,}7$ (э.и. = 10%)

Реакция декарбоксилирования бруциновой соли явилась первым примером асимметрического синтеза (В.Марквальд, 1904). Здесь вторым хиральным элементом является асимметрический центр в молекуле бруцина.

В том же 1904 г. А.Маккензи осуществил асимметрические синтезы, в которых исходным реагентом служил (–)-ментиловый эфир фенилглиоксиловой кислоты (XLV):

$$C_6H_5\text{—}C(=O)\text{—}C(=O)\text{—}O\text{—}\overset{\star}{\text{ментил}} \xrightarrow[\text{2) } H_3O^+]{\text{1) } CH_3MgI} C_6H_5\text{—}\overset{\star}{C}(CH_3)(OH)\text{—}COOH \text{ (э.и. } \approx 25\%)$$

(XLY)

В этом примере вторым хиральным элементом является хиральный центр в ментиловой группе.

Глубокий смысл необходимости присутствия второго хирального элемента состоит в том, что «левое» будет предпочтительно, чем «правое» (или «правое» более предпочтительно, чем «левое») лишь в том случае, когда имеется второй элемент, который

тоже может быть левым или правым, и поэтому «распознает» энергетическую разницу между подходом реагента (CH_3MgI во втором примере) слева или справа, и способствует определенной наиболее выгодной ориентации.

В рассмотренных выше примерах вспомогательный хиральный элемент содержался в самом субстрате. Однако стереохимический результат реакции зависит не от симметрии одного лишь реагента, а от полной симметрии реагирующей системы. Поэтому при проведении асимметрического синтеза используются (1) хиральные субстраты, содержащие прохиральные группы, (2) хиральные реагенты (например, хиральные гидриды при гидрировании кратных связей), (3) хиральные катализаторы и (4) хиральные растворители. Стереоселективность (энантиомерный избыток) асимметрического синтеза колеблется в очень широких пределах, достигая 98% при использовании некоторых хиральных катализаторов (см. ниже, а также гл.27 в ч.3), а в ферментативных реакциях — даже 100%. Реакции с селективностью 100% называются *стереоспецифическими.*

Современные представления о механизме асимметрического синтеза целиком основаны на *конформационном анализе.* Но прежде чем перейти к механизму, необходимо еще раз и более детально рассмотреть вопросы внутримолекулярной симметрии, поскольку многие молекулы содержат атомы или группы, которые лишь кажутся эквивалентными, но при строгой проверке на самом деле оказываются разными.

8.6.1. ЭНАНТИОТОПНЫЕ И ДИАСТЕРЕОТОПНЫЕ АТОМЫ, ГРУППЫ И ПОВЕРХНОСТИ

Идентичными группами называются фрагменты молекул, имеющие одинаковые состав, строение и конфигурацию. Идентичные группы могут занимать одинаковые или разные положения. Например, в молекуле 1,3,6,8-тетранитрофлуорена (XLVI) идентичны все четыре нитрогруппы, но одинаковые положения занимают попарно группы в положениях 1,8 и 3,6:

C_2 O_2N NO_2 NO_2 NO_2 (XLVI)

Группы, занимающие одинаковые положения, называются *эквивалентными*, или *гомотопными* (от греч. τοποζ — место); они

переводятся одна в другую при повороте молекулы вокруг ее оси вращения C_n (конечно, $n \neq 1$ и $n \neq \infty$). В соединении XLVI $C_n = C_2$; ниже приведены другие примеры гомотопных групп:

гомотопные группы:

Ph/Ph/Ph H/H H_a/H_a и H_b/H_b OH/OH

Метильные группы в изопропилхлориде не гомотопны, так как молекула не имеет оси вращения порядка выше единицы:

(C_n отсутствует)

Чтобы проверить, являются ли атомы или группы эквивалентными, их мысленно заменяют на какие-нибудь другие атомы или группы. Если в результате замены новые молекулы будут идентичны, значит, и в исходных молекулах атомы были эквивалентны. Например, в дифторметане атомы H_1 и H_2 гомотопны, поскольку при замене H_1 и H_2 на любую группу Z получаются идентичные молекулы:

идентичны

Наоборот, при замене разных атомов водорода CH_2-группы в этаноле на группу Z получаются разные энантиомеры:

Следовательно, атомы H_1 и H_2 не гомотопны. Такие атомы или группы, дающие при замещении третьей группой энантиомеры, называются *энантиотопными.*

С точки зрения симметрии энантиотопными называются группы, которые переводятся одна в другую путем отражения в зеркальной плоскости или (реже) при операции симметрии S_n (зеркально-поворотная ось). Поскольку $\sigma \equiv S_1$ (табл. 8.1), энантиотопные группы могут присутствовать только в ахиральных молекулах (ср. определение хиральности, данное в разделе 8.2.2.б).

Ниже приведены некоторые примеры соединений, содержащих энантиотопные атомы водорода, которые условно обозначены символами H_S и H_R (т.е. «левый» и «правый»):

Энантиотопные группы нельзя отличить друг от друга в ахиральных условиях. Не поможет ни применение физических методов (ИК- и ЯМР-спектроскопия), ни проведение химической реакции с ахиральным реагентом. И только в условиях, обеспечивающих появление различия между правыми и левыми молекулами, энантиотопные группы становятся различимыми. Для этого нужно создать возможность взаимодействия субстрата, имеющего энантиотопные группы, с какой-либо хиральной частицей, например с нерацемическим хиральным реагентом или нерацемическим хиральным катализатором.

Например, метиленовые группы, входящие в состав лимонной кислоты (XLVII), энантиотопны. Если в одну из них ввести

изотопную метку, а затем провести ферментативное превращение в 2-кетоглутаровую кислоту (XLVIII), то оказывается, что из двух имевшихся в исходной молекуле метиленовых групп окисляется только та, которая не содержала дейтериевой метки:

$$\underset{\text{(XLVII)}}{\begin{array}{c} \text{COOH} \\ | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{HOOC—C—OH} \\ | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{COOH} \end{array}} \qquad \begin{array}{c} \text{COOH} \\ | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{HOOC—C—OH} \\ | \\ \text{CD}_2 \\ | \\ \text{COOH} \end{array} \xrightarrow{\text{ферменты}} \underset{\text{(XLVIII)}}{\begin{array}{c} \text{COOH} \\ | \\ \text{CO} \\ | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CD}_2 \\ | \\ \text{COOH} \end{array}}$$

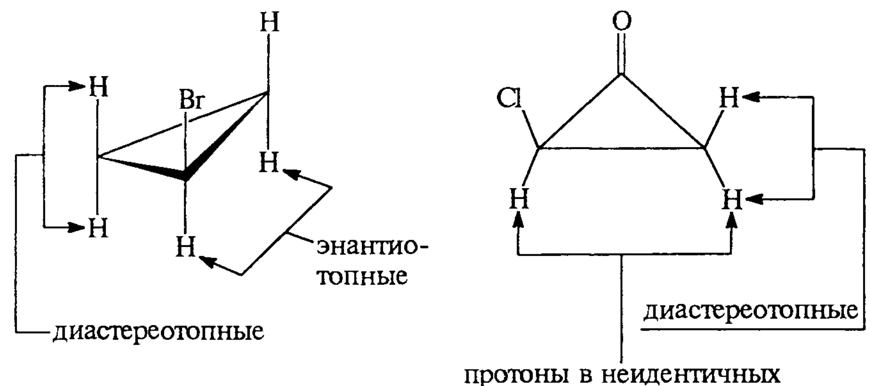
Эта реакция исключительно важна в биохимии; она входит в метаболический *цикл лимонной кислоты*, или *цикл Кребса*. Причина избирательности окисления метиленовых групп состоит в том, что энантиотопные группы в хиральном окружении становятся диастереотопными.

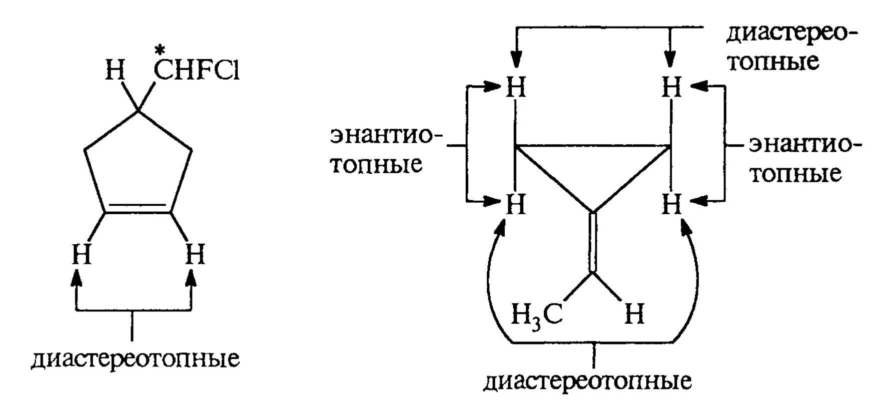
Диастереотопными называются атомы или группы, расположенные в молекуле таким образом, что последовательная замена каждой из них группой *Z* приводит к получению диастереомеров (или *Z*- и *E*-изомеров в случае алкенов):

$$\underset{(\text{H}_A \text{ и } \text{H}_B \text{ диастереотопны})}{\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{H}_A\text{—C—H}_B \\ | \\ \text{Cl—C—H} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}} \begin{array}{c} \xrightarrow{(A)} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{Z—C—H} \\ | \\ \text{Cl—C—H} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array} \\ \xrightarrow[(B)]{} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{H—C—Z} \\ | \\ \text{Cl—C—H} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array} \end{array} \Bigg\} \text{ диастереомеры}$$

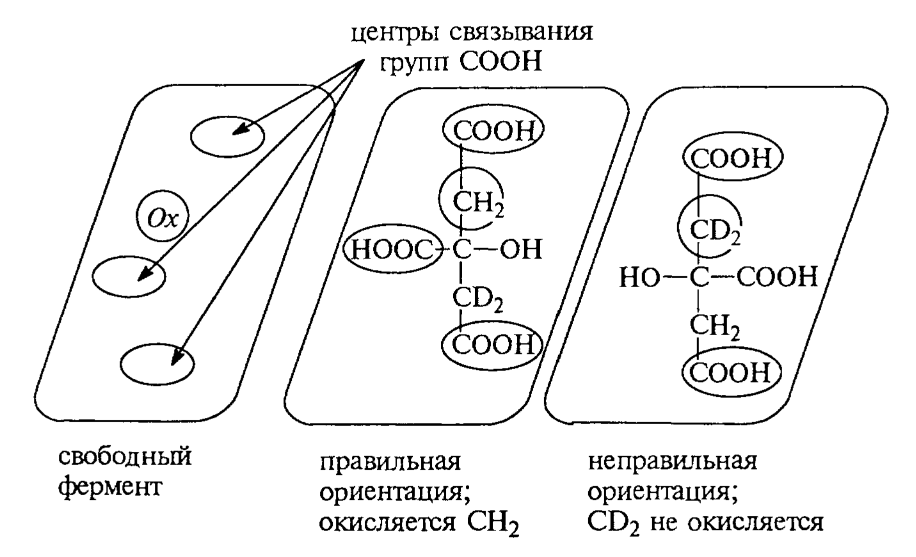
$$\begin{array}{c} \text{H}_A \diagdown \quad \diagup \text{H}_B \\ \text{C} \\ \| \\ \text{C} \\ \text{H}_3\text{C} \diagup \quad \diagdown \text{H} \end{array} \begin{array}{c} \xrightarrow{(A)} \begin{array}{c} \text{Z} \diagdown \quad \diagup \text{H} \\ \text{C} \\ \| \\ \text{C} \\ \text{H}_3\text{C} \diagup \quad \diagdown \text{H} \end{array} \\ \xrightarrow[(B)]{} \begin{array}{c} \text{H} \diagdown \quad \diagup \text{Z} \\ \text{C} \\ \| \\ \text{C} \\ \text{H}_3\text{C} \diagup \quad \diagdown \text{H} \end{array} \end{array} \Bigg\} \text{ } Z,E\text{-изомеры}$$

Диастереотопные группы не связаны между собой никакими элементами симметрии. Ниже приведены примеры соединений, содержащих диастереотопные протоны:





При ферментативном окислении лимонной кислоты (см. с.66) поверхность фермента, взаимодействующего с субстратом, создает хиральное окружение субстрата и уничтожает элементы симметрии, бывшие в свободной молекуле субстрата. Комплекс субстрат–фермент становится диастереотопным. При этом активный центр, обозначенный символом *Ox*, отвечает за окисление при условии, что молекула субстрата предварительно была правильно ориентирована при ее иммобилизации на поверхности фермента. Правильная ориентация возможна лишь в том случае, если между поверхностью фермента и молекулой лимонной кислоты, содержащей энантиотопные группы, осуществляется «трехточечный контакт» тремя группами COOH. Это поясняется следующей схемой:



Диастереотопные группы с ахиральными реагентами взаимодействуют с разными скоростями. Другой важной особенностью является различие в спектрах ЯМР, в которых диастереотопные протоны должны давать разные сигналы, расщепленные за счет спин-спинового взаимодействия друг с другом. Это резко отличает их от энантиотопных атомов водорода, которые неразличимы в ЯМР-спектрах, за исключением тех случаев, когда используются хиральные растворители. Однако на практике сигналы диастереотопных протонов часто бывают неразличимы, так как эти сигналы очень близко расположены друг к другу. Чтобы добиться их разрешения, применяют лантанидные сдвигающие реагенты, изменяют концентрацию или подбирают растворитель.

Отметим, что в соединениях типа X_2CYZ группы X энантиотопны, если Y и Z ахиральны, но диастереотопны, если Y или Z хиральны.

Пусть группа Z хиральна, например Z = Cabc, где a, b и c — разные заместители. Тогда могут существовать три ротамера — *А*, *Б* и *В*, — в которых ближайшее окружение идентичных групп X_A и X_B неодинаково:

А *Б* *В*

В ротамере *А* группа X_A сближена с группами a и c, а группа X_B – с группами b и c. В ротамере *Б* группа X_A сближена с группами a и b, а группа X_B — с группами a и c. В ротамере *В* к группе X_A ближе находятся группы b и c, а к группе X_B — группы a и b. Таким образом, в каждом ротамере группы X_A и X_B неэквивалентны. Более того, можно показать, что при всех возможных переходах между ротамерами *А*, *Б* и *В*, т.е. в процессе внутреннего вращения, никогда не может быть конформации, в которой X_A имеет точно такое же окружение, как X_B. Даже в условиях быстрого внутреннего вращения, когда происходит усреднение индивидуального структурного окружения отдельно групп X_A и X_B во времени, истинного усреднения при сравнении этих групп между собой в данный момент времени происходить не может. В этом наглядно проявляется истинная неэквивалентность диастереотопных групп.

По аналогии с энантиотопными или диастереотопными атомами и группами в тригональных молекулах различают *энантиотопные* или *диастереотопные* поверхности. Рассмотрим молекулы формальдегида или ацетона. Атака ахиральным реагентом A^- по карбонильному углероду приводит к одному и тому же продукту. Таким образом, две поверхности (две стороны плоскости карбонильной группы) эквивалентны (*гомотопны*):

В бутаноне или ацетальдегиде атака ахиральным реагентом с одной стороны поверхности приводит к переходному состоянию и продукту, которые являются энантиомерами переходного состояния и продукта, образующегося при атаке с другой стороны поверхности исходной молекулы:

энантиомеры

Такие поверхности называют энантиотопными. Поскольку в том случае, если исходные вещества и среда оптически неактивны, создать оптически активный продукт невозможно, в рассматриваемом случае образуется рацемическая смесь энантиомеров. Однако при атаке энантиотопной поверхности хиральным оптически активным реагентом образуются диастереомеры, и при этом не в равных количествах.

Две энантиотопные поверхности молекулы связаны между собой операцией симметрии — отражением в зеркальной плоскости. Если же две поверхности нельзя связать никакими операциями симметрии (кроме идентичности), то такие поверхности называются диастереотопными. Например, в приведенном ниже кетоне две поверхности диастереотопны, и в результате взаимодействия образуются диастереомеры:

диастереомеры

Любые диастереотопные молекулярные поверхности взаимодействуют дифференцированно с любым типом реагентов, поскольку реагент, подходя к разным сторонам поверхности, испытывает разное влияние.

8.6.2. СИНТЕЗЫ НА ОСНОВЕ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Один из наиболее распространенных путей асимметрического синтеза заключается в образовании хиральных спиртов путем присоединения по карбонильной группе. Для осуществления асимметрического синтеза с прохиральными энантиотопными карбонильными соединениями проводят реакцию с хиральным реагентом, хиральным катализатором или в хиральной среде. В случае диастереотопных карбонильных групп хиральный реагент, катализатор или растворитель не требуются, поскольку необходимый для отличия «правого» от «левого» элемент хиральности уже содержится в исходной молекуле. Асимметрический синтез с гомотопными карбонильными соединениями (формальдегидом, ацетоном, бензофеноном и т.п.) провести невозможно по принципиальным причинам, связанным с их высокой симметрией.

Обычно для асимметрического синтеза спиртов из карбонильных соединений используют реакцию восстановления карбонильной группы комплексными гидридами алюминия или гидридами бора или реакцию присоединения металлоорганических соединений к группе С=О.

8.6.2.а. АСИММЕТРИЧЕСКОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ КАРБОНИЛЬНОЙ ГРУППЫ

Карбонильные соединения с энантиотопными сторонами вводят в реакцию с оптически активными реагентами. Чаще всего используют гидридное восстановление оптически активными гидридами алюминия и бора. Хиральные гидриды получают из различных оптически активных молекул, содержащих группы, способные координироваться с бором или алюминием с образованием конформационно жестких комплексов. Например, 2,2′-дигидрокси-1,1′-динафтил (XLIX), молекулы которого обладают аксиальной хиральностью, может быть разделен на энантиомеры, из которых получают оптически активные комплексные гидриды алюминия:

$$\text{(XLIX)} + LiAlH_4 \longrightarrow Li^{\oplus}\left[\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{AlH}_2 \right]^{\ominus}$$

(XLIX) — OH, OH; хиральный гидрид — O, O, Al, H, H

(XLIX) хиральный гидрид

Для получения хиральных гидридов помимо соединения XLIX применяют множество других хиральных лигандов; ниже приведены некоторые примеры:

$$\begin{array}{c} \text{Me} \\ \text{H}-\!\!\!-\!\!\!+\!\!\!-\text{NMe}_2 \\ \text{H}-\!\!\!-\!\!\!+\!\!\!-\text{OH} \\ \text{Ph} \end{array} \qquad \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \text{PhCH}_2\text{NH}-\!\!\!-\!\!\!+\!\!\!-\text{H} \\ \text{CH}_2\text{SH} \end{array} \qquad \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{NMe}_2 \\ \text{H}-\!\!\!-\!\!\!+\!\!\!-\text{Me} \\ \text{HO}-\!\!\!-\!\!\!+\!\!\!-\text{CH}_2\text{Ph} \\ \text{Ph} \end{array}$$

(«дарвон»)

Оптически активный гидрид алюминия, реагируя с энантиотопным карбонильным соединением, способен «различать» две

разные стороны плоскости карбонильной группы. Причинами, обусловливающими такое «хиральное распознавание» разных сторон молекулы, являются пространственные и электронные взаимодействия (хотя пространственные взаимодействия, по существу, это тоже электронные взаимодействия, заключающиеся в отталкивании заполненных оболочек сближенных в пространстве групп). В качестве примера реакции, в которой действуют «электронные факторы», рассмотрим реакцию восстановления карбонильной группы α,β-ненасыщенных кетонов комплексным гидридом алюминия L, который носит название BINAL-H. Эта реакция в высокой степени энантиоселективна:

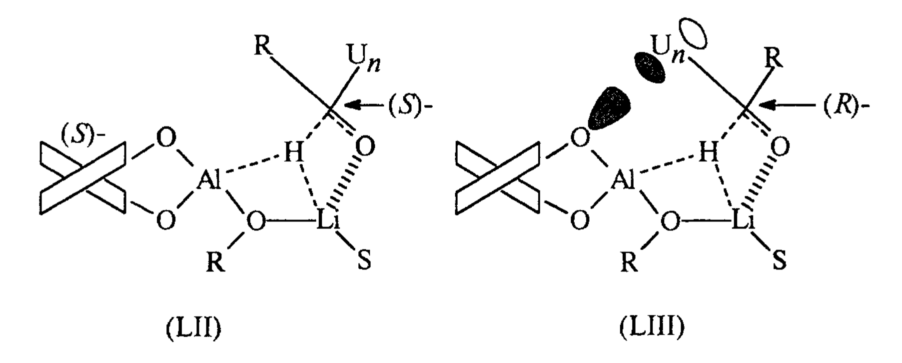
(*R*)-BINAL-H ← → (*S*)-BINAL-H

(*R*) (э.и.~ 90%) U_n=арил, алкенил, алкинил (*S*) (э.и.~ 90%)

(L) (*S*)-BINAL-H (LI)

Предполагается, что BINAL-H реагирует в форме LI, в которой имеется литиевый мостик между кислородом группы OR′(R′ = Alk) и гидридным водородом. Механизм восстановления можно представить следующей схемой:

Согласно этой схеме, реакция осуществляется через циклическое переходное состояние, в котором литий играет важную роль: координируясь по атому кислорода карбонильной группы, он способствует переходу гидридного атома водорода к атому углерода. Рассматривая структуры координационных комплексов, например (*S*)–BINAL–H с кетоном (LII и LIII), можно прийти к выводу, что структура LII, приводящая к образованию (*S*)-спирта, более выгодна, поскольку в структуре LIII имеется неблагоприятное отталкивание между неподеленной парой одного из атомов кислорода и π-электронами ненасыщенной группы:



(здесь S—молекула растворителя)

Таким образом, в этом примере причиной энантиоселективности является *n*, π-взаимодействие (отталкивание), возможное при сближении атома кислорода с ненасыщенной группой. Хотя при увеличении объема группы R пространственное отталкивание между ней и нафтольным кислородом в структуре LII увеличивается, взаимодействие неподеленной пары с π-системой все же остается более сильным, и поэтому даже для объемистых R указанная энантиоселективность сохраняется, правда, энантиомерный избыток в этом случае меньше.

В качестве другого примера асимметрического синтеза можно привести восстановление энантиотопного бензальдегида комплексным дейтеридом алюминия:

$$PhCH{=}O \xrightarrow{LiAlD_2(OR^*)_2} D{-}C(OD)(H)Ph + H{-}C(OD)(D)Ph$$

R-(17%) *S*-(17%)

(R^*OH = «дарвон»; см. с. 72)

Хорошие результаты получены при использовании в качестве восстановителя В-3-пинанил-9-борабицикло[3.3.1]нонана (пинанил-BBN). С помощью этого реагента асимметрическое восстановление этинилкетонов, а также эфиров α-оксокислот удается провести с энантиомерным избытком 80–100%:

$$R-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-C{\equiv}CR' + \text{пинанил-BBN} \longrightarrow R-\underset{\underset{OBBN}{|}}{CH}-C{\equiv}CR' \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} R-\underset{\underset{OH}{|}}{CH}-C{\equiv}CR'$$

BBN ═ —B

Различие между сторонами молекулы сильно выражено в конформационно жесткой молекуле 4-*трет*-бутилциклогексанона, в которой *трет*-бутильная группа всегда занимает экваториальное положение. В этом случае подход объемистых реагентов со стороны, занимаемой *трет*-бутильной группой, затруднен, и поэтому образуется термодинамически менее устойчивый аксиальный *цис*-спирт.

$(CH_3)_3C$–C$_6$H$_9$=O + H–B(*i*-Bu)$_2$ $\xrightarrow[\text{2) гидролиз}]{\text{1) -78°C}}$ $(CH_3)_3C$–C$_6$H$_{10}$–OH

аксиальный спирт (96%)

При уменьшении размеров реагента образуется экваториальный *транс*-спирт:

$(CH_3)_3C$–C$_6$H$_9$=O + Li Al H_4 $\xrightarrow[\text{- 40°C}]{}$ $(CH_3)_3C$–C$_6$H$_{10}$–OH

экваториальный спирт (95%)

Из этого примера видно, что исключительно важное значение при подходе реагента к карбонильной группе имеют пространственные препятствия. В обычных случаях стереоселективность возрастает с увеличением размеров реагента, например:

$$\geq Al-H \quad H_3C-\overset{O}{\underset{CH_3}{C}}(H)(C_6H_5) \longrightarrow \text{CH}_3, \text{OH}, \text{H}, \text{H}, \text{C}_6\text{H}_5, \text{CH}_3$$

(*R*)- ; $LiAlH_4$ (72%)
$LiAlH(OBu^t)_3$ (82%)

Асимметрическое восстановление карбонильной группы можно осуществить также с помощью дигидропиридиновых соединений. Эти реакции аналогичны ферментативным процессам, осуществляемым в живых организмах под действием ферментов, содержащих восстановленную форму никотинамидадениндинуклеотида (NADH), активным центром которых является дигидроникотиновый фрагмент, а роль хирального распознающего фрагмента выполняет белковая цепь. В синтетическом дигидропиридине (LIV) белок заменен на остаток оптически активной аминокислоты — пролина. Поскольку при образовании хирального реакционного комплекса вовсе небезразлично, каким образом субстрат и реагент LIV расположатся относительно друг друга, возникает разница в энергиях диастереомерных переходных состояний, которая достаточно велика и обеспечивает энантиомерный избыток около 80%:

$$Ph-\underset{O}{\underset{\|}{C}}-COOEt + \text{(LIV)} \longrightarrow$$

CH_2Ph (LIV)

$$\longrightarrow PhCH(OH)COOEt + \text{N}^{\oplus}\text{-}CH_2Ph$$

(э.и. ~ 80%)

NH —$\overset{*}{}$COOH пролин (природная аминокислота)

8.6.2.6. АСИММЕТРИЧЕСКОЕ АЛКИЛИРОВАНИЕ КАРБОНИЛЬНОЙ ГРУППЫ

Очень важной проблемой органического синтеза является энантиоселективное алкилирование альдегидов металлоорганическими соединениями. Реакцию можно осуществить с помощью литий-, магний-, цинк-, алюминий- и борорганических соединений. Например, при взаимодействии вспомогательного хирального реагента LV с двумя молями бутиллития образуется конформационно жесткий комплекс LVI, который в реакции с бензальдегидом дает оптически активный 1-фенилпентанол:

(LV) $\xrightarrow[-\,BuH]{2BuLi}$ (LVI) $\xrightarrow{PhCHO}$ $Ph\overset{*}{C}H(OH)Bu$

Ниже приведены другие примеры асимметрического присоединения металлоорганических соединений к энантиотопным альдегидам:

$PhCHO$ $\xrightarrow[-100^\circ C]{ТГФ-ДМЭ\ (1:1)}$ $PhCH(OH)R$ (э.и. 92%)

R_2Zn + $PhCHO$ $\xrightarrow{(-)\text{-DIAB},\ H_2O}$ $PhCH(R)OH$ (э.и. 98%)

$CH_2CH{=}CMe_2$–B(Ipc)₂ $\xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{1)\ RCHO}$ $R\overset{*}{C}H(OH)–C(Me)_2–CH{=}CH_2$ (э.и. 96%)

Для реакций диастереотопных альдегидов и кетонов асимметрический синтез будет называться *диастереоселективным*, по аналогии с энантиоселективным синтезом в случае энантиотопных молекул. Диастереоселективность можно установить с помощью *правила Крама* и *правила Прелога* (см. также гл.16).

Правило Крама предсказывает преимущественную конфигурацию диастереомеров в тех случаях, когда асимметрический центр в молекуле исходного кетона непосредственно связан с карбонильной группой.

В продукте реакции, спирте, будет уже два хиральных центра: ранее существовавший в исходном карбонильном соединении и вновь возникающий из карбонильной группы. Диастереоселективность зависит от размеров заместителей, связанных с асимметрическим центром в исходном субстрате, а также от предпочтительной конформации данного карбонильного субстрата. Можно полагать, что обычные карбонильные соединения преимущественно существуют в конформации, изображенной формулой LVII, в которой символами *Б*, *С* и *М* обозначены соответственно большой, средний и малый заместители (по относительным размерам). Очевидно, что атака реагентом должна осуществляться преимущественно с той стороны карбонильной группы, которая пространственно менее затруднена (на схеме указано стрелкой):

(LVII)

Это правило подтверждается многочисленными примерами:

MeMgX — R=Me (66%)

EtMgX — Et (75%)

PhMgX — Ph (83%)

(основной продукт)

Подобные процессы получили название *асимметрической индукции*. Видно, что при увеличении размеров магнийорганического соединения диастереоселективность реакции возрастает.

Правило Крама применимо не только к алкилированию, но и к гидридному восстановлению карбонильной группы.

Правило Прелога аналогично правилу Крама, но только по-своему предсказывает предпочтительную ориентацию реагента в переходном состоянии. Это правило используется, например, для предсказания стереоселективности присоединения реактивов Гриньяра к оптически активным эфирам α-оксокарбоновых кислот. Предполагается, что в результате свободного вращения существуют три конформера эфира α-оксокислоты: LVIII а–в. По пространственным причинам конформеры LVIIIa и LVIIIб должны атаковаться реагентом слева от плоскости, в которой расположены C=O-группы, а конформер LVIIIв — справа от этой плоскости. Если считать, что все три конформера в их смеси содержатся в равных количествах, то предпочтительной будет атака слева от плоскости:

LVIIIa LVIIIб LVIIIв

Подтверждением правила Прелога является, например, следующая реакция:

1. MeMgI
2. OH^-
3. Al/Hg

R- (62%)

8.6.3. ПРИСОЕДИНЕНИЕ К ДВОЙНЫМ СВЯЗЯМ C=C

Асимметрические синтезы, основанные на реакциях присоединения к двойной C=C-связи, — это в основном гидроборирование алкенов с помощью хиральных боранов. Реакция гидроборирования подробно рассмотрена в гл. 5 (ч. 1). В результате

окисления образующихся при присоединении боранов к алкенам борорганических соединений получаются спирты.

$$H_3C(H)C{=}C(H)CH_3 \xrightarrow{R^*_2BH} H_3C(H)CH{-}CH(H)(CH_3)BR^*_2 \xrightarrow{H_2O_2} CH_3{-}\overset{*}{C}H(OH){-}C_2H_5$$

$R^* =$ (пинанил-3)

почти 100%-я оптическая чистота

Кроме ди-3-пинанилборана можно использовать также и моно-3-пинанилборан (R^*BH_2). В настоящее время с помощью этих двух реагентов можно успешно осуществлять синтезы многих оптически активных спиртов (табл. 8.3).

Из данных табл. 8.3 видно, что R^*BH_2 более эффективен для *транс*-алкенов и пространственно затрудненных *цис*-алкенов, тогда как для пространственно незатрудненных *цис*-алкенов лучше использовать R_2^*BH. Это необходимо учитывать при выборе реагента для конкретного синтеза.

Таблица 8.3

Гидроборирование алкенов ди- и моно-3-пинанилборанами

Исходные алкены		Энантиомерный избыток (%)	
		R_2^*BH	R^*BH_2
2-Метилалкены-1	$CH_2{=}C(CH_3){-}R$	5–30	1,5
цис-Алкены	R–CH=CH–R (*цис*)	76–98	20–24
транс-Алкены	R–CH=CH–R (*транс*)	13	70–92
Пространственно затрудненные алкены (*цис*- и *транс*-)		14–22	52–100

Кроме гидроборирования для асимметрического синтеза на основе алкенов можно использовать реакцию Михаэля — присоединение реагентов с подвижным атомом водорода к активиро-

ванной двойной связи (см. гл.16). Распознающий хиральный центр может или входить в состав одного из реагентов, или быть представлен оптически активным растворителем или катализатором, например:

$$\underset{\text{халкон}}{Ph{-}CH{=}CH{-}COPh} + CH_3NO_2 \xrightarrow{B^*} Ph{-}\overset{\displaystyle CH_2NO_2}{\overset{|}{C}}HCH_2{-}COPh \quad \text{(э.и. 51\%)}$$

(B^* — хинидин; природный алкалоид).

8.6.4. АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ АМИНОКИСЛОТ

Очень эффективным оказался путь синтеза оптически активных α-аминокислот через медьорганические комплексы (Ю.Н. Белоконь, 1982). Сначала оптически активный N-бензилпролин превращают в амид реакцией с *орто*-аминоацетофеноном. Затем полученный продукт конденсируют с глицином (аминоуксусной кислотой) в присутствии солей меди (II) и в результате получают медный комплекс LIX, в котором CH_2-группа (на схеме выделена) обладает подвижным водородом. При альдольной конденсации с участием этой группы получают α-амино-β-гидроксикислоты, а при алкилировании этой группы — разнообразные аминокислоты высокой оптической чистоты:

N-бензилпролин (оптически активный) (пирролидин-2-COOH, N-CH_2Ph) $\xrightarrow{CH_3COC_6H_4NH_2\text{-}орто}$ пирролидин-2-CONH-C_6H_4-$COCH_3$ (N-CH_2Ph) $\xrightarrow[Cu(II)]{H_2NCH_2COOH}$

→ (LIX) [медный комплекс: N-$PhCH_2$-пирролидин-CON-C_6H_4-C(=N)-CH_3; Cu, O-C(=O)-CH_2-N]

(LIX) $\xrightarrow[2)H_3O^+]{1)CH_3CHO}$ $CH_3CH(OH)\overset{*}{C}H(NH_2)COOH$

(LIX) $\xrightarrow[2)RX;\ 3)H_3O^+]{1)R_2NLi}$ $R{-}\overset{*}{C}H(NH_2)COOH$ α-аминокислоты

Энантиомерные избытки в таком синтезе достигают 97–100%.

8.6.5. СИНТЕЗЫ В ХИРАЛЬНЫХ СРЕДАХ

Если реагенты ахиральны, но один из них прохирален, то в оптически активных средах могут происходить асимметрические синтезы энантиоселективного типа. Например, при действии магнийорганических соединений на кетоны в присутствии эфиров винной кислоты один из энантиомерных спиртов получается хотя и в небольшом (э.и. = 2,5%), но все же в избытке. При циклизации 2-аллилфенолов в β-пинене (оптически активный растворитель) э.и. составил 12,5%:

$$\text{2-}(CH_2CH{=}CHCH_3)C_6H_4OH \xrightarrow[\text{ацетаты Cu и Pd, β-пинен}]{O_2} \text{1-винил-1,2-дигидробензофуран} \quad (\text{э.и. } 12{,}5\%)$$

1-винил-1,2-дигидробензофуран

Более того, если один реагент хирален, но водится в реакцию в виде рацемической смеси, то в оптически активном растворителе один из энантиомеров хирального реагента реагирует быстрее другого, что приводит к оптически активному продукту, например:

$$\underset{(+,-)}{CH_3-CH(MgCl)-C_2H_5} + CO_2 \xrightarrow[\text{2) гидролиз}]{\text{1) (+)-}CH_3CH(OCH_3)CH(OCH_3)CH_3 \text{ (растворитель)}} \underset{(-)}{CH_3-HC(COOH)-C_2H_5}$$

Молекулы оптически активного растворителя [(+)-2,3-диметоксибутана] в силу пространственных причин образуют прочные сольваты с одной из двух энантиомерных форм магнийорганического соединения. Сольваты левой и правой форм субстрата относятся друг к другу как диастереомеры, и поэтому возникает различие в скоростях их реакции с CO_2. Еще раз подчеркнем, что энантиомеры могут быть дифференцированы только с помощью оптически активных веществ, в данном случае с помощью оптически активного растворителя.

Асимметрические синтезы проводятся также в хиральных (холестерических) *жидких кристаллах*. Например, таким путем можно осуществить синтез α-аминокислот с невысокой оптической чистотой.

8.6.6. «АБСОЛЮТНЫЙ» АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ

«Абсолютным» асимметрическим синтезом называется такой асимметрический синтез, который осуществляется в отсутствие асимметрических химических реагентов, в том числе действующих в качестве катализаторов. Значит ли это, что в данном случае энантиомерные конфигурации образуются в неравных количествах без всякого асимметризующего агента? Вовсе нет. «Абсолютный» асимметрический синтез отличается от обычных, рассмотренных выше, лишь тем, что в нем используется физический асимметрический агент, например циркулярно поляризованный свет. Следовательно, и в этом случае «правое» и «левое» может отличить только хиральный агент (физический), взятый в своей «правой» или «левой» форме, и термин «абсолютный» не должен вводить в заблуждение по поводу обязательного условия — наличия асимметрического фактора.

«Абсолютный» асимметрический синтез уже давно привлекает к себе внимание ученых, прежде всего в связи с проблемой возникновения оптически активных молекул на Земле в первоначальных абиогенных условиях. Одна из гипотез состоит в предположении, что причиной возникновения первоначальных оптически активных соединений был циркулярно поляризованный свет, так как такая поляризация возникает при отражении естественного света от водных поверхностей.

В лабораторных условиях первые синтезы такого типа были осуществлены в начале 1930-х годов. Например, при освещении рацемического диметиламида α-азидопропионовой кислоты $CH_3CH(N_3)CONMe_2$ циркулярно поляризованным светом наблюдалась преимущественная деструкция одного из энантиомеров, и остаток приобретал оптическую активность (асимметрическая деструкция). В 1970-х годах с помощью циркулярно поляризованного света были получены гелицены в оптически активной форме, например:

$h\nu$ → (313 нм, 10 ч) ← $h\nu$

гексагелицен (э.и. ~ 0,2%)

Величина энантиомерного избытка при фотохимических асимметрических синтезах зависит от того, насколько сильно

отличаются между собой коэффициенты поглощения правого и левого циркулярно поляризованного света данным веществом.

В последнее время используют циркулярно поляризованное лазерное излучение. Таким путем из замещенных тропонов (LX) были получены бициклические кетоны LXI:

$$\text{(LX)} \xrightarrow{h\nu} \text{(LXI)} \quad \text{(э.и. 3\%)}$$

Известны также «абсолютные» асимметрические синтезы в твердой фазе, причиной которых является воздействие энантиоморфной кристаллической решетки. Например, при бромировании парами брома энантиоморфных кристаллов* *транс*-4,4-диметилхалкона (LXII) происходит *транс*-присоединение брома по двойной связи и получаются два энантиомера:

$$CH_3C_6H_4CH{=}CHCOC_6H_4CH_3 \text{ (LXII)} \longrightarrow CH_3C_6H_4{-}\overset{*}{C}H(Br){-}\overset{*}{C}H(Br){-}COC_6H_4CH_3 \quad \text{(э.и. 6\%)}$$

8.6.7. АСИММЕТРИЧЕСКАЯ ИНДУКЦИЯ АКСИАЛЬНОЙ И ПЛАНАРНОЙ ХИРАЛЬНОСТИ

Выше мы рассматривали асимметрические реакции, в которых возникал хиральный центр под воздействием другого хирального центра (например, из диастереотопных карбонильных соединений образовывались диастереомерные спирты; 8.6.2). Известны также примеры, когда хиральный центр индуцирует хиральную ось или хиральную плоскость.

Так, наиболее распространенным методом синтеза аксиально хиральных алленов в оптически активной форме является переход от пропаргильных соединений с хиральным центром. Например, при восстановлении тозилатов гидридами:

$$R'{-}C{\equiv}C{-}\overset{*}{C}H(R){-}OTs \xrightarrow{LiAlH_4} R'(H)C{=}C{=}C(H)R$$

центральная хиральность — аксиальная хиральность

* Энантиоморфные кристаллы могут образовывать вещества, молекулы которых ахиральны.

Асимметрическую индукцию планарной хиральности можно проиллюстрировать на примере синтеза оптически активного *транс*-циклооктена:

(*S*) (*S*) O O C=S $\xrightarrow{(RO)_3P}$ H H + CO_2 + $(RO)_3PS$

(+)-изомер, центральная хиральность

(*R*)-(+)-изомер, планарная хиральность

8.6.8. АСИММЕТРИЧЕСКИЙ КАТАЛИЗ

Один из путей повышения эффективности асимметрического синтеза состоит в использовании каталитических количеств хирального агента. Наиболее общим из известных в настоящее время энантиоселективных каталитических методов является применение хиральных комплексов переходных металлов. Известно, что металлы способны катализировать многие органические реакции, и путем варьирования природы металла, органических лигандов и хиральных добавок можно направить пространственное течение реакции практически по любому нужному пути.

Металлокомплексный катализ растворимыми комплексами металлов, в том числе и энантиоселективный, его принципы и механизмы подробно рассматриваются в гл. 27 (ч. 3). Здесь же мы приведем лишь некоторые синтетические примеры каталитических реакций, приводящих к продуктам с высоким избытком одного из энантиомеров.

Чтобы создать эффективный каталитический энантиоселективный метод синтеза, необходимо иметь простой, очень реакционноспособный катализатор, обладающий хорошей способностью к хиральному распознаванию энантиотопных сторон прохиральных молекул. Следовательно, помимо выбора центрального иона металла практически важно иметь молекулярный дизайн (т.е. проекты возможных структур) хиральных лигандов. Хорошие лиганды должны содержать подходящие для связывания с данным металлом функциональные группы, подходящие молекулярные элементы симметрии, заместители, способные дифференцировать разные области окружающего пространства стерически или электронно (см. выше); кроме того, лиганды должны обладать или скелетной (каркасной) жесткостью, или, наоборот, скелетной гибкостью (в зависимости от конкретной реакции).

Одним из первых примеров асимметрического синтеза из прохиральных соединений, катализируемого растворенными хиральными комплексами металлов, был опубликованный в 1966 г. синтез эфира *цис*- и *транс*-2-фенилциклопропанкарбоновой кислоты с использованием хирального комплекса шиффова основания с Cu(II) (LXIII). Реакция протекает через карбеноид меди в хиральном окружении:

$$\underset{\text{стирол}}{Ph{-}CH{=}CH_2} + \underset{\text{диазоуксусный эфир}}{N_2CHCOOEt} \xrightarrow{Cu^* - \text{кат}} \text{Ph}\overset{*}{C}H{-}\overset{*}{C}H\text{COOEt (циклопропан)}$$

цис- и *транс*-
(э.и. ~ 10%)

Cu* – кат = (LXIII) [комплекс Cu с двумя лигандами: салицилиденимин, N–CH(CH₃)Ph (PhCHCH₃ / CH₃CHPh), координация через N и O]

В этом случае энантиомерный избыток составил всего 10%, но после систематического скрининга (т.е. простого перебора методом проб) хиральных оснований Шиффа был найден катализатор, приводящий к э.и. = 94%. На этом основании был разработан метод промышленного синтеза (*S*)-2,2-диметилциклопропанкарбоновой кислоты (которая необходима для получения фармпрепарата ингибитора дегидропептидазы-1).

В настоящее время наиболее эффективные энантиоселективные металлокомплексные синтезы главным образом основаны на реакции гидрирования C=C, C=O и C=N-связей в основном на комплексах родия и рутения. Ниже приведены наиболее яркие примеры (см. также ч. 4, гл. 27).

1) Синтез (–)-ментола:

мирцен → диэтилгераниламин (NEt_2)
↓ (*S*)-BINAP-Rh^+
(*R*)-енамин (NEt_2); э.и. = 96–99%
→ цитронеллаль (CHO)
↓

энантиоселективная каталитическая реакция

(−)-ментол

(*R*)-BINAP (*S*)-BINAP (*S*)-BINAP-Rh^{+}

2) Получение оптически активных спиртов:

$$\text{RCOR}' \xrightarrow[(R)\text{-BINAP-Ru}]{H_2} \text{(HO)(H)CRR}' \qquad \text{RCOR}' \xrightarrow[(S)\text{-BINAP-Ru}]{H_2} \text{(H)(OH)CRR}'$$

(R = Alk, Ar)

R'	Энантиомерный избыток спирта, %
$-CH_2CONMe_2$	96
$-CH_2COSEt$	93
$-CH_2COR''$ (R' = CH_3,Ph)	94−100
$-CH_2CH_2OH$	98
(*орто*-бромфенил)	92
$-CH_2NMe_2$	93−96
$-CH_2OH$	92
(*орто*-карбоксифенил)	92

(*S*)-BINAP–Ru =

R = Alk

Алкилирование карбонильных соединений металлоорганическими соединениями непереходных металлов в присутствии хиральных комплексообразователей также можно сделать каталитическим процессом. Например, бензальдегид в реакции с диметил- или диэтилцинком в толуоле в присутствии каталитических количеств хирального комплексообразователя на основе бициклического борнана (–)-DIAB образует (*R*)-спирты с энантиомерным избытком 92%:

R_2Zn + PhCHO —(–)-DIAB-кат.→ —H_2O→ PhCH(R)OH

(–)-DIAB =

В реакции с (–)-DIAB сначала образуется димерный комплекс LXIV, который имеет симметрию C_2, и поэтому хирален. Если же в реакцию вести рацемический (±)-DIAB, образуется димерный комплекс симметрии C_i, который ахирален. Комплекс же симметрии C_2 в этом случае не образуется, так как по пространственным факторам он термодинамически менее стабилен, чем комплекс C_i:

2 DIAB + $2R_2Zn$ (R = Me, Et) —(–2RH)→ (LXIV)

C_2 (хирален) C_i (ахирален)

В реакции с бензальдегидом энантиоселективностью, следовательно, будет обладать только комплекс C_2. Каталитический цикл описывается следующей схемой:

$\frac{1}{2}$(LXIV) + ArCHO → ... $\xrightarrow{R_2Zn}$ ... ↓ медленно ... $\xleftarrow{R_2Zn}$ ... -ZnR_2 ... R(Ph)C*H–OZnR

8.7. ПСЕВДОВРАЩЕНИЕ

В отличие от азота фосфор может образовывать пять ковалентных связей путем расширения своей валентной оболочки от октета до децета. Молекулы, центральный атом которых имеет более восьми электронов в валентной оболочке, называются *гипервалентными*. Подобные соединения приобретают конфигурацию тригональной бипирамиды, например:

(LXV

Пять заместителей занимают стереохимически неодинаковое положение: три из них (*a*, *b* и *c* в формуле LXV) называют экваториальными, а два (*d* и *e*) — апикальными. Интересно, что молекула LXV с пятью разными заместителями у атома фосфора в принципе может существовать в виде 20 хиральных изомеров, составляющих 10 пар энантиомеров. Если два заместителя одинаковы, число изомеров сокращается до 10, среди которых две пары будут энантиомерными.

Молекулы, в которых центральный атом имеет координационное число 4 или 6, обычно сохраняют устойчивую форму тетраэдра или октаэдра. Однако в пентакоординационных соединениях лиганды непрерывно меняют свое положение. По этой причине пятикоординационные соединения фосфора (а также многие другие, отличающиеся аналогичным типом химического поведения) принято называть конфигурационно неустойчивыми. Для объяснения непрерывной смены положения лигандов в тригональной бипирамиде предложен механизм *псевдовращения* — обратимый переход между конфигурациями тригональной бипирамиды и тетрагональной пирамиды:

псевдовращение

D_{3h} $\rightleftharpoons$ C_{4v} $\rightleftharpoons$ D_{3h}

(атомы 1 и 2 апикальны) (атомы 3 и 2 апикальны)

В процессе этого мнимого вращения один из экваториальных заместителей, называемый опорным лигандом (в нашем случае обозначен цифрой 5), остается в экваториальном положении, в то время как другие лиганды формируют собой основание воображаемой тетрагональной пирамиды за счет искажения валентных углов. Валентный угол между связями 1-P-2 уменьшается от 180° до 120°, а между связями 3-P-4 увеличивается от 120° до 180°, т.е. апикальные лиганды 1 и 2 в конце концов займут экваториальные, а экваториальные лиганды 3 и 4 — апикальные положения. В результате образуется диастереомер исходной системы, т.е. происходит кажущийся поворот лигандов на 90° относительно опорного лиганда 5.

Псевдовращение происходит потому, что энергетическая разница между конфигурациями D_{3h} и C_{4v} в пентакоординационных соединениях фосфора очень невелика.

Понятие «псевдовращение» применяют и для обозначения некоторых конформационных превращений с участием циклических систем, например для переходов между ваннообразными конформациями циклогексана.

Глава 9

НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ У НАСЫЩЕННОГО АТОМА УГЛЕРОДА

Один из наиболее обширных и важных классов органических реакций носит название *нуклеофильное замещение у насыщенного атома углерода*. В результате таких процессов уходящая группа Z в органическом субстрате RZ, содержащем связь C_{sp^3}—Z, замещается нуклеофильным реагентом Nu: таким образом, что неподеленная пара нуклеофила в продукте реакции RNu становится электронной парой σ-связи C—Nu, а электронная пара σ-связи C—Z становится неподеленной парой отщепившейся уходящей группы:

$$Nu{:} + -\overset{|}{\underset{|}{C}}-Z \longrightarrow Nu-\overset{|}{\underset{|}{C}}- + Z{:}$$

Уходящую группу Z часто называют *нуклеофугом* («подвижный в виде нуклеофила»). Хорошие уходящие группы имеют высокую нуклеофугность, плохие уходящие группы — низкую нуклеофугность. К хорошим нуклеофугам относятся, в частности, трифлатная (OTf), уходящая в виде аниона $Z^- = CF_3SO_3^-$, фторсульфонатная FSO_3^-, *пара*-толуолсульфонатная или тозилатная $(OTs)^-$ и др. К слабым нуклеофугам можно отнести ацетатную группу, карбоксилат-ион ($RCOO^-$), а также F^-.

Реакции нуклеофильного замещения удобно классифицировать в соответствии с изменением заряда в субстрате или нуклеофиле по типу механизма замещения. По зарядному признаку эти реакции целесообразно разделить на четыре большие группы.

1. *Взаимодействие нейтрального субстрата с нейтральным нуклеофилом*

$$Nu{:} + RZ \longrightarrow \overset{\oplus}{Nu}-R + Z^{\ominus}.$$

Например:

$$\left.\begin{array}{l} H_3N{:} + RHal \longrightarrow R\overset{\oplus}{N}H_3\overset{\ominus}{Hal} \\ R_3N{:} + RHal \longrightarrow R_4N^{\oplus}Hal^{\ominus} \end{array}\right\} \text{реакция Гофмана;}$$

$$R_3P{:} + RHal \longrightarrow R_4P^{\oplus}Hal^{\ominus};$$

$$R_2S{:} + RHal \longrightarrow R_3S^{\oplus}Hal^{\ominus};$$

$$ROTs + AcOH \longrightarrow ROAc + TsOH;$$

(Ts — *пара*-толуолсульфонил $CH_3-C_6H_4-SO_2-$)

$$ROH + HBr \longrightarrow RBr + H_2O;$$

$$R^1OR^2 + HI \longrightarrow R^1I + R^2OH;$$

$$RHal + ROH \longrightarrow ROR + HHal;$$

$$RHal + HOH \longrightarrow ROH + HHal.$$

2. *Взаимодействие нейтрального субстрата с анионным нуклеофилом*

$$Nu:^{\ominus} + RZ \longrightarrow NuR + Z:^{\ominus}.$$

Например:

$$RO^{\ominus} + R^1Hal \longrightarrow ROR^1 + Hal^{\ominus};$$
$$RS^{\ominus} + R^1Hal \longrightarrow RSR^1 + Hal^{\ominus};$$
$$CN^{\ominus} + RHal \longrightarrow R{-}C{\equiv}N + Hal^{\ominus};$$
$$Hal^{\ominus} + RHal' \longrightarrow RHal + Hal'^{\ominus}$$

(замена одного галогена на другой или изотопный обмен галогенов, например $RI + I^{*-} \rightleftarrows RI^{*} + I^{-}$).

$$NO_2^{\ominus} + RHal \longrightarrow RNO_2 + Hal^{\ominus} + RONO.$$

$$R^1R^2\bar{C}{-}C(=O){-}R^3 \leftrightarrow R^1R^2C{=}C(O^{\ominus}){-}R^3 + RHal \longrightarrow R^1{-}C(R)(R^2){-}C(=O){-}R^3 + Hal^{\ominus}$$

енолят-ион

$$C_6H_4(CO)_2N:^{\ominus}K^{\oplus} + RHal \longrightarrow C_6H_4(CO)_2NR + KHal$$

фталимидкалий (реакция Габриэля)

$$RC(=O)O^{\ominus} + R^1Hal \longrightarrow RC(=O)OR^1 + Hal^{\ominus}$$

$$N_3^{\ominus} + RHal \longrightarrow RN_3 + Hal^{\ominus};$$

$$RC{\equiv}\overset{\ominus}{C}: + R^1Hal \longrightarrow RC{\equiv}CR^1 + Hal^{\ominus}.$$

3. *Катионный субстрат — нейтральный нуклеофил*

$$Nu: + RZ^{\oplus} \longrightarrow \overset{\oplus}{Nu}{-}R + Z: .$$

Например:

$$:S{=}C(NH_2)_2 + R\overset{\oplus}{S}(CH_3)_2X^{\ominus} \longrightarrow \overset{\ominus\oplus}{X}NH_2{=}C(H_2N){-}S{-}R + (CH_3)_2S$$

тиомочевина S-алкилтиурониевая соль

4. *Катионный субстрат — анионный нуклеофил*

$$Nu:^{\ominus} + RZ^{\oplus} \longrightarrow NuR + Z:.$$

Например:

$$R^1COO^{\ominus} + R_3\overset{\oplus}{O}\,\overset{\ominus}{BF_4} \longrightarrow R_1{-}C(=O){-}OR + R_2O + \overset{\ominus}{BF_4};$$

тетрафторборат
триалкилоксония

$$(CH_3)_2\overset{\ominus}{C}HNO_2 + RCH_2\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3 \longrightarrow RCH_2{-}C(CH_3)_2{-}NO_2 + (CH_3)_3N:;$$

$$RC(=O)O^{\ominus} + R^1\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3 \longrightarrow RC(=O)OR^1 + (CH_3)_3N:.$$

Из этого далеко не полного перечня можно сделать вывод, что с помощью реакций нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода можно осуществить синтез практически любого класса соединений алифатического ряда.

По типу механизма реакции нуклеофильного замещения подразделяются на бимолекулярные, обозначаемые символом S_N2 (substitution nucleophilic bimolecular) и мономолекулярные S_N1 (substitution nucleophilic monomolecular). В главе 3 (3.1) органические реакции были разделены на три категории: 1) изомеризации и перегруппировки, 2) диссоциация и рекомбинация, 3) бимолекулярное замещение. В соответствии с этой классификацией реакции S_N2 относятся к третьей, а S_N1 — ко второй категории:

$$Nu:^{\ominus} + R{-}Z \longrightarrow Nu{-}R + Z:^{\ominus} \qquad S_N2,$$

$$RZ \underset{}{\overset{\text{ионизация}}{\rightleftharpoons}} R^{\oplus} + Z^{\ominus} \xrightarrow[\text{рекомбинация}]{Nu^{\ominus}} RNu \qquad S_N1.$$

Изучение нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода сыграло исключительно важную роль в становлении и развитии фундаментальных представлений о механизме реакций и вместе с тем представляет собой наиболее детально изученный тип органических реакций. Исследование механизма нуклеофильного алифатического замещения было начато в середине 1930-х годов двумя выдающимися учеными К.К. Ингольдом и Э.Д. Хьюзом, которым принадлежит серия блестящих основополагающих пионерских работ, составляющих золотой фонд

физической органической химии. Впоследствии идеи Ингольда и Хьюза получили дальнейшее развитие и были значительно модифицированы. Тем не менее предложенная ими классификация механизмов нуклеофильного алифатического замещения на S_N2- и S_N1-типы до сих пор остается самой удобной основой, с которой следует начинать обсуждение механизма нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода.

9.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕХАНИЗМОВ S_N1 И S_N2

При реализации классического ионизационного механизма S_N1 Ингольда–Хьюза определяющей скорость реакции стадией является гетеролитическая диссоциация, ведущая к образованию свободного трехкоординированного карбокатиона и уходящей группы. Далее следует вторая стадия — быстрая рекомбинация электрофильного карбокатиона с любым основанием Льюиса (нуклеофилом), имеющимся в растворе, включая и сам растворитель. Этому процессу соответствует энергетическая диаграмма, представленная на рис. 9.1, *а*.

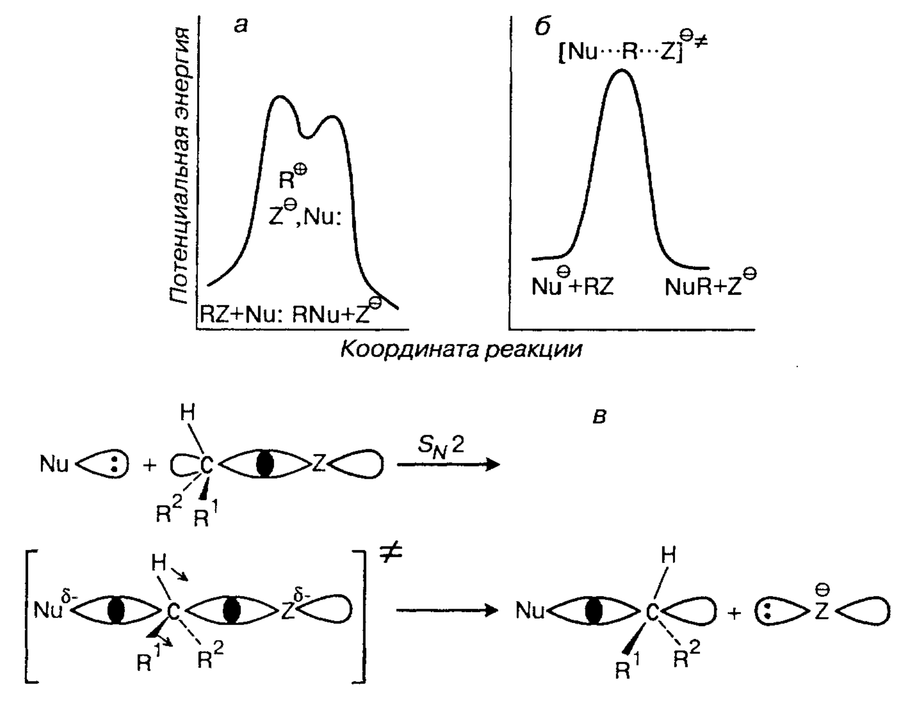


Рис. 9.1. Энергетические диаграммы для предельного случая механизмов S_N1 (*а*) и S_N2 (*б*). Переходное состояние S_N2-механизма (*в*)

Такой диссоциативный механизм имеет следующие характерные следствия.

1. Поскольку определяет скорость всей реакции стадия ионизации, реакция подчиняется кинетическому уравнению первого порядка:

$$\text{скорость} = -\frac{d[\mathrm{RZ}]}{dt} = k_1[\mathrm{RZ}].$$

Таким образом, скорость ионизации субстрата не должна зависеть ни от природы, ни от концентрации нуклеофильного реагента Nu :.

2. Из энергетической диаграммы следует, что энергия переходного состояния стадии ионизации R—Z близка к энергии продукта первой стадии, карбокатиона. Следовательно, переходное состояние «похоже» на карбокатион и в структурном смысле, тогда структурные факторы, понижающие энергию карбокатиона, должны понижать и энергию переходного состояния. Это является следствием постулата Хэммонда, подробнее рассмотренного в гл. 13. Другими словами, чем стабильнее R^+, тем выше скорость S_N1-реакции субстрата RZ.

3. Ионизация должна зависеть как от ионизирующей силы растворителя, так и от присутствия в растворе солей с общим ионом Z^-, влияющих на диссоциацию вследствие закона действия масс, или без общего иона, способствующих ионизации вследствие увеличения ионной силы раствора.

4. Если карбокатион, образующийся при ионизации, достаточно стабилен, он примет наиболее выгодную плоскую конфигурацию, которая ахиральна. Следовательно, стереохимическим результатом классического (предельного) S_N1-механизма должна быть рацемизация.

Классический бимолекулярный механизм замещения S_N2 описывает синхронную одностадийную реакцию, в которой переходное состояние представляет собой тригональную бипирамиду с пентакоординированным атомом углерода (рис. 9.1). Важнейшей особенностью S_N2-механизма является отсутствие какого-либо интермедиата в процессе согласованного замещения группы Z на Nu (см. рис. 9.1, *б*).

В таких реакциях главным энергетическим фактором является взаимодействие несвязывающей орбитали нуклеофила (ВЗМО) с разрыхляющей σ^*-орбиталью связи C—Z (НСМО).

Согласованный механизм нуклеофильного замещения имеет кинетические и стереохимические следствия.

1. Реакция имеет общий второй кинетический порядок, первый по субстрату и первый по нуклеофилу:

$$\text{скорость} = -\frac{d[\mathrm{RZ}]}{dt} = k_2[\mathrm{RZ}]\,[\mathrm{Nu}].$$

Нуклеофил участвует в образовании переходного состояния, поэтому скорость должна зависеть как от концентрации, так и от природы нуклеофила, что резко отличает согласованную S_N2-реакцию от ионизационного механизма S_N1.

2. Другой принципиально важной характеристикой S_N2-механизма является стереохимия реакции. Синхронная S_N2-реакция должна быть стереоспецифической, молекулярно-орбитальное описание структуры переходного состояния этого процесса (см. 9.2.2) показывает, что атака нуклеофила наблюдается с тыла. Нуклеофильный агент Nu : атакует субстрат RZ со стороны, противоположной уходящей группе Z, таким образом, чтобы образование связи C—Nu сопровождалось синхронным расщеплением связи C—Z в тригональном бипирамидальном переходном состоянии с пентакоординированным атомом углерода (рис. 9.1, в). Стереохимическим следствием такого процесса должно быть так называемое *вальденовское обращение* конфигурации при хиральном атоме углерода, связанном с уходящей группой. Это явление будет подробно рассмотрено в разделе 9.2.1. Обращение конфигурации неукоснительно выполняется в S_N2-реакциях.

В этом разделе будет приведен только один, но, вероятно, самый наглядный и убедительный пример, в котором происходит изотопное замещение йода в (+)-2-йодоктане под действием радиоактивного йодид-иона (Ингольд, Хьюз, 1935):

$$^{131}\mathrm{I}^{\ominus} + \mathrm{H(CH_3)(C_6H_{13})C{-}I} \xrightarrow{\text{ацетон}} {}^{131}\mathrm{I{-}C(H)(CH_3)(C_6H_{13})} + \mathrm{I}^{\ominus}$$

(+)-2-йодоктан (—)-2-йодоктан

Каждый элементарный акт замещения йода на радиоактивный изотоп сопровождается обращением (инверсией) конфигурации. Таким образом, для бимолекулярного замещения характерно обращение стереохимической конфигурации у хирального атома углерода.

3. В переходном состоянии согласованной S_N2-реакции степень координации центрального атома углерода увеличивается до пяти, а само переходное состояние представляет собой тригональную бипирамиду. Из этого следует, что скорость реакции должна быть в очень сильной степени чувствительна к пространственным факторам, в первую очередь к объему заместителей при

Таблица 9.1

Физические свойства алкилгалогенидов

Алкилгалогенид	Формула	Температура плавления, °С	Температура кипения, °С	Плотность, г/см³
Метилфторид	CH_3F	−142	−78	0,87 при −78°С
Метилхлорид	CH_3Cl	−97	−24	0,92
Метидбромид	CH_3Br	−96	4	1,73
Метилйодид	CH_3I	−66	42	2,28
Метиленхлорид	CH_2Cl_2	−96	40	1,34
Хлороформ	$CHCl_3$	−63	61	1,50
Четыреххлористый углерод	CCl_4	−23	77	1,60
Бромоформ	$CHBr_3$	+8	150	2,89
Этилфторид	CH_3CH_2F	−143	−38	0,82 при −38°С
Этилхлорид	CH_3CH_2Cl	−140	12	0,92
Этилбромид	CH_3CH_2Br	−120	38	1,43
Этилйодид	CH_3CH_2I	−111	72	1,94
н-Пропилфторид	$CH_3CH_2CH_2F$	−160	−3	0,78
н-Пропилхлорид	$CH_3CH_2CH_2Cl$	−123	47	0,89
н-Пропилбромид	$CH_3CH_2CH_2Br$	−110	71	1,35
н-Пропилйодид	$CH_3CH_2CH_2I$	−101	102	1,75
Изопропилфторид	$(CH_3)_2CHF$	−133	−10	0,77
Изопропилхлорид	$(CH_3)_2CHCl$	−117	36	0,86
Изопропилбромид	$(CH_3)_2CHBr$	−89	60	1,31
Изпропилйодид	$(CH_3)_2CHI$	−91	89	1,70
н-Бутилфторид	$CH_3(CH_2)_3F$	−	+32	0,78
н-Бутилхлорид	$CH_3(CH_2)_3Cl$	−123	+78	0,89
н-Бутилбромид	$CH_3(CH_2)_3Br$	−112	101	1,30
н-Бутилйодид	$CH_3(CH_2)_3I$	−103	131	1,62
трет-Бутилхлорид	$(CH_3)_3CCl$	−28	51,5	0,85
трет-Бутилбромид	$(CH_3)_3CBr$	−20	73	1,23
трет-Бутилйодид	$(CH_3)_3CI$	−12	100	1,54
н-Пентилфторид	$CH_3(CH_2)_4F$	−	63	0,78
н-Пентилхлорид	$CH_3(CH_2)_4Cl$	−99	108	0,88
н-Пентилбромид	$CH_3(CH_2)_4Br$	−95	130	1,22
н-Пентилйодид	$CH_3(CH_2)_4I$	−86	155	1,52
н-Гексилхлорид	$CH_3(CH_2)_5Cl$	−94	135	0,88
н-Гексилбромид	$CH_3(CH_2)_5Br$	−85	156	1,18
н-Гексилйодид	$CH_3(CH_2)_5I$	−	180	1,44
1-Хлороктан	$CH_3(CH_2)_7Cl$	−61	182	0,87
1-Бромоктан	$CH_3(CH_2)_7Br$	−55	201	1,12
1-Хлоргексадекан	$CH_3(CH_2)_{15}Cl$	−	149/1 мм	0,87
1-Бромгексадекан	$CH_3(CH_2)_{15}Br$	+17	190/11 мм	0,99
Аллилхлорид	$CH_2{=}CHCH_2Cl$	−136	46	0,94
Аллилбромид	$CH_2{=}CHCH_2Br$	−119	71	−
Аллилйодид	$CH_2{=}CHCH_2I$	−99	102	1,85

Таблица 9.2

Влияние структурных факторов в субстрате на скорость S_N2-реакций алкилхлоридов и алкилбромидов с KI в ацетоне при 50 °C

Субстрат	$K_{отн}$	Субстрат	$K_{отн}$
CH_3Cl	200	*цикло*-$C_6H_{11}Cl$	0,003
CH_3CH_2Cl	2,50	$C_6H_5COCH_2Cl$	100,000
$CH_3CH_2CH_2Cl$	1,10	CH_3COCH_2Cl	36,000
$CH_3CH_2CH_2CH_2Cl$	1,00	$ClCH_2COOC_2H_5$	1700
н-$C_6H_{13}Cl$	1,30	$ClCH_2CN$	3000
н-$C_{12}H_{25}Cl$	1,20	$CH_3-CH(CH_3)-CH_2Br$	0,040
$CH_3CH(Cl)CH_3$	0,02	$(CH_3)_3CCH_2Br$	$2 \cdot 10^{-5}$
$CH_3CH(Cl)CH_2CH_3$	0,02	CH_3CH_2Br	2,200
$CH_2=CHCH_2Cl$	79	$CH_3CH_2CH_2CH_2Br$	1,000
$C_6H_5CH_2Cl$	200		

центральном атоме углерода. Скорость S_N2-реакций для алкилгалогенидов и алкилсульфонатов уменьшается в ряду

$$CH_3 > C_2H_5 > RCH_2 > R_2CH > R_3C.$$

первичный вторичный третичный

Среди алкилгалогенидов и алкилсульфонатов скорость реакций S_N2-замещения наиболее высока для метилгалогенидов и метилсульфонатов CH_3X. Последовательное замещение атомов водорода в метильной группе на алкильные группы создает пространственные препятствия для нуклеофильной атаки и вызывает непрерывное уменьшение скорости реакции. Физические свойства алкилгалогенидов представлены в табл. 9.1. В табл. 9.2 приведены значения констант скоростей для реакции различных алкилхлоридов и алкилбромидов с йодидом калия в ацетоне при 50 °C.

Из данных, представленных в табл. 9.2, следует, что скорость S_N2-реакции резко уменьшается при замещении водорода при α-углеродном атоме на алкильную группу в ряду $CH_3X > CH_3CH_2X \sim CH_3CH_2CH_2X >> (CH_3)_2CHX$, т.е. при переходе от первичных ко вторичным алкильным радикалам. Для третичных алкилгалогенидов R_3CX из-за стерических препятствий замещение по

S_N2-механизму не происходит. Вместо этого происходит замещение по S_N1-механизму, сопровождаемое $E1$-элиминированием (гл. 10). Для вторичных алкилгалогенидов и алкилсульфонатов в зависимости от природы субстрата, нуклеофильного агента, уходящей группы и даже растворителя может реализоваться как S_N2-, так и S_N1-механизм замещения Z в RZ на Nu (подробнее см. 9.4.2). Уменьшение скорости S_N2-реакций в ряду $CH_3 > RCH_2X >>$ $>> R_2CHX$ обусловлено чисто пространственными причинами для достижения переходного состояния тригональной бипирамиды. Замещение при β-углеродном атоме в алкилгалогениде также вызывает понижение скорости реакции, хотя и не столь резкое, как замещение при α-углеродном атоме. Скорость взаимодействия алкилбромидов с KI уменьшается в ряду

$$CH_3CH_2Br\ (2,2) > CH_3CH_2CH_2Br\ (1,0) >> (CH_3)_2CHCH_2Br\ (0,04) >$$
$$> (CH_3)_3CCH_2Br\ (2,0 \cdot 10^{-5}).$$

Такую последовательность легко объяснить при рассмотрении проекционных формул Ньюмена *изо*бутилбромида и *нео*пентилбромида. Наиболее стабильная *анти*-корформация *изо*бутилбромида невыгодна для атаки нуклеофила Nu : из-за пространственных препятствий, создаваемых метильной группой в β-положении. Наилучшие пространственные условия для атаки нуклеофила с тыла создаются в заслоненной (*син*-) конформации, но она энергетически гораздо менее предпочтительна по сравнению с *анти*-конформацией, что приводит к росту энергии активации замещения. В *нео*пентилгалогениде три метильные группы в β-положении очень сильно экранируют α-атом углерода для нуклеофильной атаки в любой конформации.

При ионизационном S_N1-механизме ряд алкильных групп должен быть полностью обратным: $R_3C > R_2CH >> RCH_2$.

трет-Алкилгалогениды реагируют только по S_N1-механизму, для вторичных алкилгалогенидов реализуется как S_N1, так и S_N2-механизм, а первичные RCH_2X реагируют только по S_N2-механизму.

Таким образом, между S_N1-и S_N2-механизмами имеются как кинетические, так и стереохимические различия, на основании которых можно в общем случае достаточно надежно судить о реальном механизме реакции.

Тем не менее реакции сольволиза, когда роль нуклеофила играет сам растворитель, концентрация которого в ходе реакции практически не изменяется, подчиняются кинетическому уравнению первого порядка даже в том случае, когда истинный механизм сольволиза относится к S_N2-типу. Такие реакции называются процессами псевдопервого порядка. Следовательно,

отсутствует кинетический критерий выбора механизма сольволиза. Стереохимия нуклеофильного замещения также не всегда дает однозначный ответ при выборе между ионизационным и согласованным механизмами, в особенности для бензил- и бензгидрилгалогенидов, например:

$$C_6H_5\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}HCH_3 + CH_3COOK \xrightarrow[\text{50 °C}]{CH_3COOH;} C_6H_5\underset{\displaystyle OCOCH_3}{\underset{|}{C}}HCH_3 \left(\begin{matrix}15\% \\ \text{инверсии}\end{matrix}\right)$$

$$C_6H_5\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}HCH_3 + (C_2H_5)_4\overset{\oplus}{N}\overset{\ominus}{O}Ac \xrightarrow[\text{ацетон; 50 °C}]{} C_6H_5\underset{\displaystyle OCOCH_3}{\underset{|}{C}}HCH_3 \left(\begin{matrix}65\% \\ \text{инверсии}\end{matrix}\right)$$

$$C_6H_5\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}HCH_3 + H_2O \xrightarrow[\text{вода—спирт; 50 °C}]{} C_6H_5\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCH_3 \left(\begin{matrix}33\% \\ \text{инверсии}\end{matrix}\right)$$

Наблюдаемая частичная инверсия затрудняет отнесение этих реакций к какому-либо из предельных механизмов. Можно представить даже такой случай, когда реакция проходит со 100%-й инверсией, но другие данные свидетельствуют в пользу ионизационного механизма. Особенно трудно решить вопрос о механизме для *втор*-алкилгалогенидов, сульфонатов и бензилгалогенидов, которые ведут себя так, как будто для них механизм является формально промежуточным между S_N1- и S_N2. В последующих разделах этой главы механизм нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода для такого рода субстратов будет рассмотрен более подробно.

9.2. МЕХАНИЗМ S_N2

9.2.1. ВАЛЬДЕНОВСКОЕ ОБРАЩЕНИЕ

Установить, относится ли данная реакция к S_N2-типу, можно совершенно определенно, изучая ее стереохимию. В органической химии, возможно, нет других реакций, кроме бимолекулярного нуклеофильного замещения, где стереохимия служила бы однозначным критерием механизма. У истоков наших знаний о механизме S_N-реакций стоят пионерские исследования П. Вальдена (1895 г.), посвященные стереохимическим циклам реакций. В этих исследованиях Вальден открыл ряд реакций, которые происходили с инверсией (обращением) конфигурации хирального атома углерода (см. гл. 8). Например, при взаимодействии (−)-гидроксиянтарной (яблочной) кислоты с PCl_5 образуется (+)-хлорянтарная кислота; с другой стороны, при действии

тионилхлорида на (−)-гидроксиянтарную кислоту получается (−)-хлорянтарная кислота

$$\underset{(-)}{\mathrm{HOOC{-}CHOH{-}CH_2COOH}} \underset{\mathrm{OH^{\ominus}}}{\overset{\mathrm{PCl_5}}{\rightleftarrows}} \underset{(+)}{\mathrm{HOOC{-}CHCl{-}CH_2COOH}}$$

$$(-)\ \mathrm{HOOC{-}CHOH{-}CH_2COOH} \underset{\mathrm{AgOH}}{\overset{\mathrm{SOCl_2}}{\rightleftarrows}} (-)\ \mathrm{HOOC{-}CHCl{-}CH_2COOH}$$

$$(+)\ \mathrm{HOOC{-}CHCl{-}CH_2COOH} \underset{\mathrm{SOCl_2}}{\overset{\mathrm{AgOH}}{\rightleftarrows}} (+)\ \mathrm{HOOC{-}CHOH{-}CH_2COOH}$$

$$\underset{(-)}{\mathrm{HOOC{-}CHCl{-}CH_2COOH}} \underset{\mathrm{PCl_5}}{\overset{\mathrm{OH^{\ominus}}}{\rightleftarrows}} \underset{(+)}{\mathrm{HOOC{-}CHOH{-}CH_2COOH}}$$

Ясно, что одна из этих реакций происходит с инверсией, а другая — с сохранением конфигурации, но какая? Как уже отмечалось (см. 8.3), знак вращения не дает ответа на этот вопрос, поскольку он непосредственно не связан с абсолютной конфигурацией. Полный стереохимический цикл, приведенный выше, включает превращение каждого из энантиомеров хлорянтарной кислоты в обе энантиомерные яблочные кислоты, но вопрос о том, действие какого реагента приводит к сохранению или обращению конфигурации, остается нерешенным.

В первом стереохимическом цикле, открытом Вальденом, субстраты были довольно сложными; они содержали несколько функциональных групп, что затрудняло решение проблемы о сохранении или обращении конфигурации на каждой конкретной стадии. Впоследствии перешли к более простым объектам, а именно к оптически активным спиртам, не содержащим никаких других функциональных групп, кроме ОН-группы. Например, типичным является следующий цикл:

$$(-)\ \mathrm{R^1R^2CH{-}OH} \xrightarrow[\text{сохранение}]{\mathrm{TsCl}} (-)\ \mathrm{R^1R^2CH{-}OTs} \xrightarrow[\text{инверсия}]{\mathrm{KOAc}} (+)\ \mathrm{AcO{-}CHR^1R^2}$$

$$(-)\ \mathrm{R^1R^2CH{-}OH} \underset{\mathrm{HO^{\ominus}}\ \text{(гидролиз)}}{\overset{\mathrm{Ac_2O}\ \text{сохранение}}{\rightleftarrows}} (-)\ \mathrm{R^1R^2CH{-}OAc}$$

$$(+)\ \mathrm{AcO{-}CHR^1R^2} \underset{\mathrm{Ac_2O}\ \text{сохранение}}{\overset{\mathrm{OH^{\ominus}}\ \text{(гидролиз)}}{\rightleftarrows}} (+)\ \mathrm{HO{-}CHR^1R^2}$$

$$(+)\ \mathrm{HO{-}CHR^1R^2} \xrightarrow[\text{сохранение}]{\mathrm{TsCl}} (+)\ \mathrm{TsO{-}CHR^1R^2} \xrightarrow[\text{инверсия}]{\mathrm{KOAc}} (-)\ \mathrm{R^1R^2CH{-}OAc}$$

При внимательном рассмотрении этого цикла можно прийти к выводу, что инверсия конфигурации должна происходить или на одной, или на всех трех стадиях превращения одного из хиральных спиртов в его энантиомер. По ряду причин считается, что инверсия во время гидролиза сложного эфира (гл. 18, ч. 3) или тозилирования спирта (гл. 11) не происходит. Инверсия должна происходить на стадии замены тозилатной группы на ацетатную, поскольку в ходе этого процесса разрывается связь между хиральным углеродом и кислородом. Изучение подобных циклов для очень большого числа вторичных спиртов и их производных всегда приводило к согласующимся между собой результатам. Во всех случаях можно полагать, что замещение тозилатной группы OTs на OH^-, OR^-, OAc^- происходит с инверсией. Отсюда возникло предположение, что и замещение галогена в алкилгалогенидах при действии галогенид-ионов должно протекать аналогично, т.е. с инверсией конфигурации. Прямое подтверждение этого предположения было получено Хьюзом и Ингольдом, которые измерили скорость изотопного обмена галогена и скорости рацемизации оптически активных 2-йодоктана, 1-фенилэтилбромида и 2-бромпропионовой кислоты при действии радиоактивного NaI или LiBr в ацетоне:

$$I^{\ominus} + H(C_6H_{13})(CH_3)C{-}I \longrightarrow \left[\overset{*}{I}\cdots C(C_6H_{13})(H)(CH_3)\cdots I\right]^{\ominus} \longrightarrow \overset{*}{I}{-}C(C_6H_{13})(H)(CH_3) + I^{\ominus}$$

(I) — инверсия

$$\left[H(C_6H_{13})(CH_3)C{\cdots}I{\cdots}\overset{*}{I}\right]^{\ominus} \text{ (II)} \longrightarrow H(C_6H_{13})(CH_3)C{-}\overset{*}{I} + I^{\ominus}$$

Скорость обмена определялась путем измерения интенсивности радиоактивного излучения алкилгалогенида или галогенида щелочного металла, скорость рацемизации — с помощью поляриметра по изменению угла вращения плоскополяризованного света. Скорость рацемизации в 2 раза выше скорости внедрения радиоактивного йода в молекулу йодоктана. (Например, чистый

левовращающий исходный материал будет нацело рацемизирован, если только 50% его превратятся в правовращающий изомер.) Отсюда следует, что переходное состояние в S_N2-реакциях имеет структуру (I).

Инверсия (обращение) конфигурации в S_N2-реакциях получила название ***вальденовского обращения.*** В настоящее время установлено, что замещение через переходное состояние типа (I), т.е. с атакой нуклеофила с тыльной стороны по отношению к уходящей группе, является общим правилом для всех S_N2-реакций независимо от их зарядного типа. Даже в тех случаях, когда в исходном субстрате на уходящей группе имеется положительный заряд, а нуклеофил заряжен отрицательно, и из электростатических соображений фронтальная атака через переходное состояние типа (II), казалось бы, должна быть более предпочтительной, реакция все равно происходит с инверсией конфигурации. Это легко проиллюстрировать следующим примером.

Схема 9.1

C_6H_5, H, CH_3 — C — SCH_3 (−) $\xrightarrow[\text{сохранение}]{CH_3Br}$ $[C_6H_5, H, CH_3\text{—C—}\overset{\oplus}{S}(CH_3)_2]\ Br^{\ominus}$ (−)

$\downarrow$ инверсия, $Br^{\ominus}$

$Br\text{—C}(C_6H_5)(H)(CH_3)$ (+) + $(CH_3)_2S$ $\xrightarrow[\text{инверсия}]{(CH_3)_2S}$ $[C_6H_5, H, CH_3\text{—C—}\overset{\oplus}{S}(CH_3)_2]\ Br^{\ominus}$ (−)

$\uparrow$ сохранение, $(CH_3)_2S$ → исходный (−)

Таким образом, можно сформулировать следующее общее правило: ***бимолекулярные реакции нуклеофильного замещения происходят с инверсией конфигурации реакционного центра субстрата.***

9.2.2. ПРИЧИНЫ ИНВЕРСИИ КОНФИГУРАЦИИ В S_N2-РЕАКЦИЯХ

Первоначально инверсию конфигурации в S_N2-реакциях объясняли чисто электростатическими факторами. В самом деле, в переходном состоянии типа I несущие отрицательный заряд входящая и уходящая группы находятся на большем расстоянии друг от друга, чем в переходном состоянии типа II, электростатическое отталкивание между этими группами в структуре I меньше, чем в структуре II. Однако обращение конфигурации в реакции, приведенной на схеме 9.1, где входящая и уходящие группы заряжены разноименно и между ними должно быть электростатическое притяжение, свидетельствует против простого объяснения, основанного на электростатическом взаимодействии.

В настоящее время инверсию в реакциях S_N2 объясняют в рамках теории молекулярных орбиталей. В случае треугольного переходного состояния (рис. 9.2, *а*) элементом симметрии, присущим как связи C–Z, так и нуклеофилу и переходному состоянию, является вертикальная зеркальная плоскость, проходящая (в переходном состоянии ПС$^{\neq}$) через центр нуклеофила и середину связи C–Z. Относительно этой плоскости орбитали *n* и σ симметричны, а орбиталь σ* антисимметрична. Следовательно, эффективно взаимодействовать могут лишь две заполненные орбитали — *n* и σ, и ВЗМО ПС$^{\neq}$ будет иметь высокую энергию. Для линейного переходного состояния (рис. 9.2, *б*), сохраняющимся в ходе реакции элементом орбитальной симметрии является

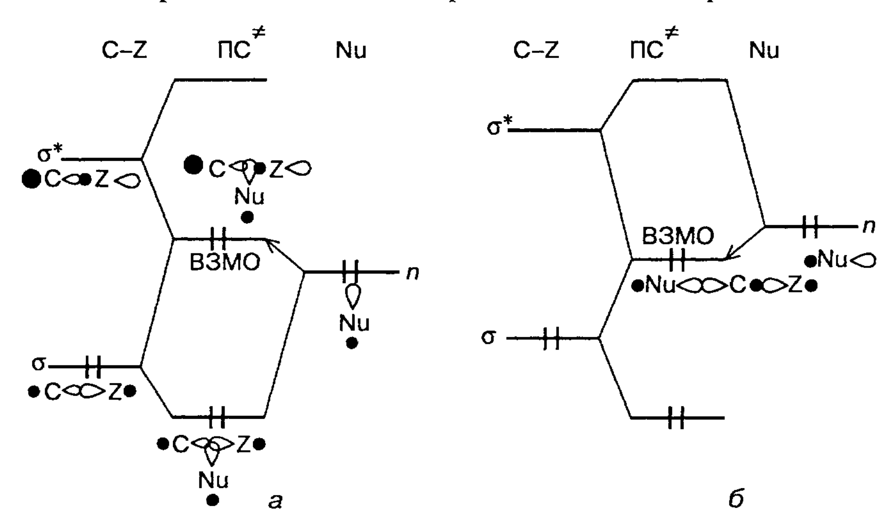


Рис. 9.2. Диаграмма возмущения граничных орбиталей в S_N2-реакции при фронтальной (*а*) и тыловой (*б*) атаке нуклеофила (Nu) на связь C–Z. ПС$^{\neq}$ — переходное состояние

ось C_∞; относительно этого элемента все граничные орбитали, σ, σ* и *n* симметричны, поэтому реализуется случай трехорбитального взаимодействия (см. гл. 2, ч. 1). Возмущение орбиталью σ повышает энергию *n*-орбитали, но возмущение орбиталью σ*, наоборот, понижает ее энергию. Следовательно, энергия ВЗМО ПС$^{\neq}$ не будет такой высокой, как в случае, изображенном на рис. 9.2, *а*. Таким образом, энергия линейного переходного состояния (рис. 9.1, *б*) должна быть меньше энергии треугольного переходного состояния (рис. 9.1, *а*).

Квантово-химические расчеты показывают, что различие энергий переходных состояний при тыловой и фронтальной атаке Nu достаточно велико (до 20 ккал/моль), чтобы считать абсолютно надежным вывод об инверсии конфигурации при S_N2-замещении у насыщенного атома углерода. Реакция S_N2 является согласованным процессом одновременного разрыва связи C–Z и образования связи C–Nu, поэтому аналогично другим согласованным реакциям (гл. 25, ч. 3), она контролируется орбитальным взаимодействием, а не электростатическими факторами.

Инверсия конфигурации наблюдается не только для S_N2-реакций в растворе. Экспериментально было установлено, что и в газовой фазе бимолекулярное нуклеофильное замещение происходит с обращением конфигурации, например в реакции хлорид-иона с изомерными *цис-* и *транс*-4-бромциклогексанолами.

транс- + $Cl^{\ominus}$ $\xrightarrow[\text{фаза}]{\text{газовая}}$ *цис-* + $Br^{\ominus}$

цис- + $Cl^{\ominus}$ $\xrightarrow[\text{фаза}]{\text{газовая}}$ *транс-* + $Br^{\ominus}$

9.2.3. ВЛИЯНИЕ РАСТВОРИТЕЛЯ, ПРИРОДЫ НУКЛЕОФИЛА И УХОДЯЩЕЙ ГРУППЫ НА СКОРОСТЬ S_N2-РЕАКЦИИ

Вопрос о влиянии природы нуклеофильного реагента и уходящей группы Z в RZ на скорость S_N2-реакций нельзя рассматривать, не принимая во внимание природы растворителя, в котором проводится реакция. «Собственная нуклеофильность» нуклеофильного реагента Nu:, так же как и «собственная нуклеофугность»

уходящей группы Z :, проявляется только при проведении реакций между Nu : и CH_3Z в газовой фазе. В настоящее время скорости газофазных реакций нуклеофильного замещения можно измерить, например, методом ионного циклотронного резонанса (ИЦР) или методом послесвечения в потоке. Эти данные представляют большую ценность для изучения влияния сольватации. В данном разделе мы сначала рассмотрим особенности реакций S_N2 в газовой фазе, а затем перейдем к анализу влияния растворителя с целью выработки рекомендаций по выбору растворителя для проведения конкретного превращения в оптимальных условиях.

9.2.3.а. МЕХАНИЗМ S_N2-РЕАКЦИЙ В ГАЗОВОЙ ФАЗЕ

В настоящее время общепринято, что простейшие газофазные реакции описываются двухъямной потенциальной кривой. Такая кривая для реакции

$$Nu:^{\ominus} + CH_3Z \longrightarrow NuCH_3 + Z:^{\ominus} \qquad (9.1)$$

изображена на рис. 9.3. Левый минимум соответствует предреакционному комплексу $Nu^{\ominus}... CH_3Z$, а правый — послереакционному комплексу $NuCH_3 ... Z^{\ominus}$. Энергия предреакционного комплекса ниже, чем энергия реагентов ($Nu^{\ominus} + CH_3Z$), а энергия послереакционного комплекса ниже энергии продуктов реакции ($CH_3Nu + Z^{\ominus}$). Это связано с тем, что свободные ионы в газовой фазе исключительно нестабильны (гл. 3, ч. 1). Связи, обозначенные в комплексах пунктиром, имеют в основном электростатическую природу, при этом во фрагментах CH_3Z или $NuCH_3$ связи почти не искажены и имеют в основном ковалентный характер. Превращение предреакционного комплекса в послереакционный происходит через седловую точку на кривой, которой отвечает переходное состояние $[Nu ... CH_3 ... Z]^{\ominus \neq}$ с более или менее симметричной структурой

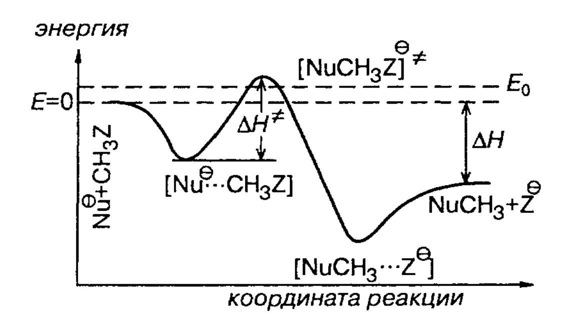


Рис. 9.3. Энергетический профиль газофазной реакции S_N2-типа. E_0 — кинетическая энергия реагентов; ΔH — тепловой эффект реакции; $\Delta H^{\neq}$ — энтальпия активации

(в зависимости от $Nu:^{\ominus}$ и Z) и делокализованным зарядом. Образование ион-молекулярных комплексов установлено экспериментально. Например, в газовой фазе получены комплексы типа $Hal^{\ominus}\ldots CH_3Hal$, энергия электростатической связи в которых составляет от 8,6 до 14,4 ккал/моль. Эти комплексы в принципе аналогичны комплексам с водородной связью $B^{\ominus}\ldots HA$, которые образуются при переносе протона между кислотой (HA) и основанием ($B^{\ominus}$) Бренстеда (гл. 3, ч. 1).

Кинетику экзотермического процесса с двухъямным профилем можно описать следующей схемой:

$$Nu:^{\ominus} + CH_3Z \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} [Nu^{\ominus}\ldots CH_3Z],$$

$$[Nu^{\ominus}\ldots CH_3Z] \xrightarrow{k_2} \text{продукты.}$$

Применяя принцип стационарности (гл. 3), для константы скорости получим соотношение

$$k_{\text{набл}} = \frac{k_1 k_2}{k_{-1} + k_2}.$$

Следовательно, $k_{\text{набл}}$ в общем случае зависит как от скорости образования, так и от скорости распада предреакционного комплекса. Если $k_{-1} >> k_2$, то $k_{\text{набл}} \approx \frac{k_1}{k_{-1}} k_2$. Если $k_2 >> k_{-1}$, то $k_{\text{набл}} \approx k_1$, т.е. скорость определяется стадией образования комплекса $[Nu^{\ominus}\ldots CH_3Z]$. Обычно для газофазных S_N2-реакций наблюдался первый случай, когда $k_{-1} >> k_2$, и скорость замещения определяется как стадией образования, так и стадией распада предреакционного комплекса.

В этом случае реакционная способность зависит одновременно и от природы $Nu^{\ominus}$, и от природы Z, поэтому единую газофазную «шкалу нуклеофильности» анионов $Nu^{\ominus}$ или «шкалу нуклеофугности» анионов Z создать трудно. Тем не менее в газофазных реакциях (за некоторыми исключениями)

$$Nu:^{\ominus} + CF_3C(=O){-}O{-}CH_3 \longrightarrow CH_3Nu + CF_3COO^{\ominus},$$

$$Nu:^{\ominus} + CH_3OC_6H_5 \longrightarrow CH_3Nu + C_6H_5O^{\ominus},$$

$$Nu:^{\ominus} + CH_3Br \longrightarrow CH_3Nu + Br^{\ominus},$$

$$Nu:^{\ominus} + CH_3Cl \longrightarrow CH_3Nu + Cl^{\ominus},$$

$$Nu:^{\ominus} + CH_3F \longrightarrow CH_3Nu + F^{\ominus},$$

качественные ряды изменения силы нуклеофила $Nu:^{\ominus}$ выглядят одинаково.

Нуклеофильность в газовой фазе:

$$HO^- > F^- > CH_3O^- > CH_3S^- > CN^- \sim Cl^- > Br^-.$$

Заметим, что этот ряд нуклеофильности примерно соответствует изменению кислотности Nu—H в газовой фазе (см. рис. 3.8 в гл. 3) (за исключением того, что F^- и CH_3O^- поменялись местами).

Несмотря на существование отдельных корреляций между основностью и нуклеофильностью, в целом скорости S_N2-реакций не коррелируют с основностью нуклеофила, т.е. более сильное основание Бренстеда не обязательно должно быть более сильным нуклеофилом.

9.2.3.6. ПЕРЕХОД ИЗ ГАЗОВОЙ ФАЗЫ В РАСТВОР

При переходе от газовой фазы к полярным растворителям скорости типичных S_N2-реакций уменьшаются на 10—20 порядков, например:

$$F^{\ominus} + CH_3Cl \xrightarrow[25\ ^\circ C]{\text{газовая фаза}} FCH_3 + Cl^{\ominus}; \quad k = 10^{12}\ \text{л/моль·с;}$$

$$F^{\ominus} + CH_3Cl \xrightarrow[25\ ^\circ C]{\text{раствор в } H_2O} FCH_3 + Cl^{\ominus}; \quad k = 10^{-8}\ \text{л/моль·с;}$$

Ряды активности нуклеофилов в газовой фазе и в растворе могут быть различны, а также могут меняться в зависимости от растворителя. Например, газофазный ряд $F^- > Cl^- > Br^- > I^-$ обращается при переходе к протонным средам, однако в апротонных растворителях ряд нуклеофильности ($Cl^- > Br^- > I^-$) такой же, как в газовой фазе.

При переходе от газовой фазы к полярному растворителю происходит очень характерное изменение энергетического профиля S_N2-реакции. Потенциальные кривые сглаживаются и приобретают привычный профиль, изображенный на рис. 9.1, *б* и 9.4. (кривая 2). Это означает, что в полярном растворителе образования электростатических комплексов не происходит.

Рассмотрим основные причины, обусловливающие изменение энергетического профиля при переходе от газовой фазы к раствору. Первая причина «сглаживания ям» состоит в том, что в переходном состоянии реакции (9.1) электрический заряд делокализован, а в исходных и конечных точках кривой он локализован на

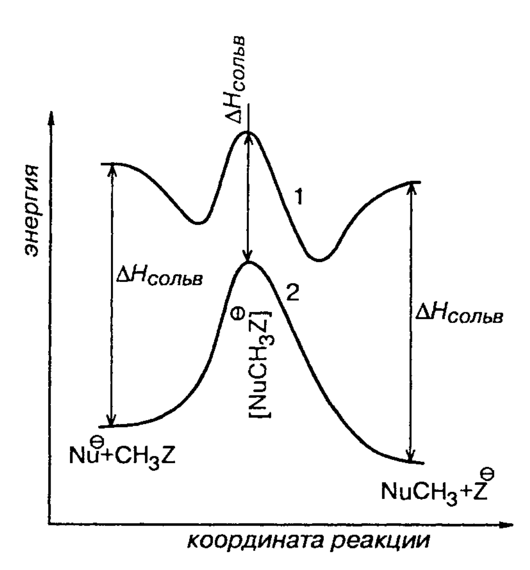


Рис. 9.4. Изменение энергетического профиля при переходе от газовой фазы (1) к полярному растворителю (2)

$Nu^{\ominus}$ или $Z^{\ominus}$. Следовательно, энергия сольватации переходного состояния значительно меньше энергии сольватации анионов с локализованным зарядом, что показано на рис. 9.4.

Вторая причина изменения формы кривой состоит в том, что реакции нуклеофила с субстратом в растворе должна предшествовать хотя бы частичная десольватация нуклеофила и субстрата, приводящая к высвобождению некоторого числа молекул растворителя. Допустим, что на первой стадии S_N2-реакции вместе с частичной десольватацией происходит образование ион-молекулярного комплекса:

$$Nu^{\ominus}\cdot nS + CH_3Z \cdot mS \rightleftarrows [Nu^{\ominus}\ldots CH_3Z]\cdot(m+n-2)\,S + 2S,$$

(S — молекула растворителя). Тепловой эффект этой стадии складывается из эндотермического эффекта десольватации ($\Delta H_{сольв}$ на рис. 9.4) и экзотермического эффекта образования ион-молекулярного комплекса. Экспериментальные и расчетные данные показывают, что теплота десольватации по абсолютной величине значительно превышает энергию образования комплекса. Поэтому энергетическая «яма» становится незаметной, а потенциальные кривые для следующей, собственно химической, стадии сглаживаются, приобретая обычный вид.

$$[Nu^{\ominus}\cdot CH_3Z]\cdot(n+m-2)\,S \longrightarrow \text{продукты}\ .$$

Отсюда можно сделать вывод, что энергетические расчеты S_N2-реакций в газовой фазе в приближении изолированных молекул недостаточны для описания реакций в растворе. Необходимо учитывать изменение вида потенциальной кривой (рис. 9.4). В области переходного состояния изменения несущественны. Однако в области начального состояния изменение кривых настолько велико, что можно говорить о резком изменении механизма S_N2 при переходе из газовой фазы в полярную жидкую среду.

9.2.3.в. ВЛИЯНИЕ ПРИРОДЫ РАСТВОРИТЕЛЯ

Изменение природы растворителя влияет на энергетическую диаграмму (рис. 9.4, кривая 2) обычным образом, т.е. происходят сдвиги энергий начального и переходного состояний.

Скорость реакций определяется величиной свободной энергии активизации $\Delta G^{\neq}$, которая равна разности свободных энергий исходных реагентов и переходного состояния (гл. 3, ч. 1).

Чем меньше величина $\Delta G^{\neq}$, тем скорость больше. В растворе исходные реагенты и переходное состояние стабилизируются в различной степени в зависимости от сольватирующей способности растворителя. Различная сольватация исходного и переходного состояния в разных растворителях приводит либо к ускорению, либо к замедлению реакции (рис. 9.5).

Кривые *I* отражают изменение $\Delta G^{\neq}$ в идеализированной жидкой среде, где ни исходные соединения, ни переходное состояние не сольватированы. Кривая *II* соответствует случаю, когда сольватировано только переходное состояние. Это приводит к уменьшению величины $\Delta G^{\neq}$ и, следовательно, к ускорению реакции. Если сольватированы только исходные вещества (кривая *III*),

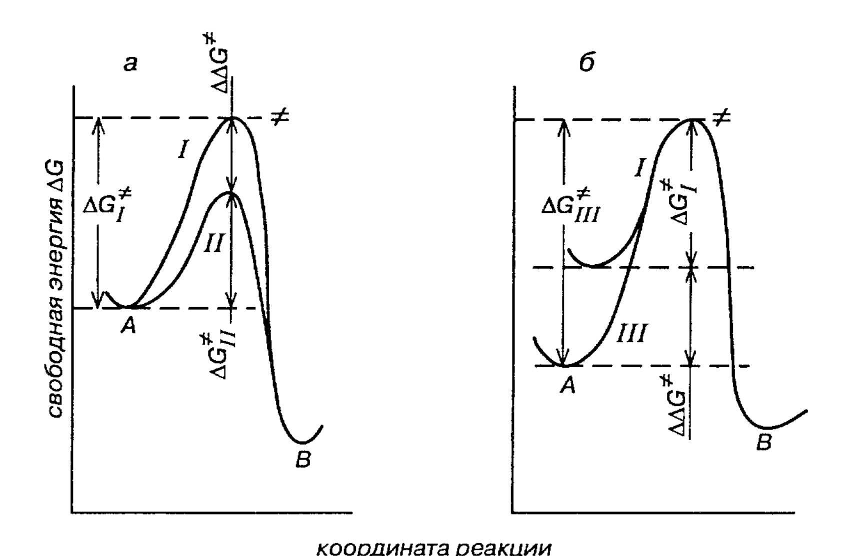


Рис. 9.5. Энергетические профили реакций:
а — с несольватированным (*I*) и сольватированным (*II*) переходным состоянием; *б* — с несольватированными (*I*) и сольватированными (*III*) исходными реагентами.
$\Delta G_I^{\neq}$; $\Delta G_{II}^{\neq}$ и $\Delta G_{III}^{\neq}$ — свободные энергии активации реакции в растворителях *I*, *II*, *III*, *A* — исходные реагенты; ≠ — переходное состояние; *B* — конечные продукты

то свободная энергия активации $\Delta G^{\neq}$ будет возрастать, что приведет к замедлению реакции. В действительности, в реальной ситуации сольватированы и исходные реагенты, и переходное состояние, и скорость реакции определяется разностью обеих свободных энергий сольватации. Проблема влияния растворителя на скорость реакции сводится, таким образом, к определению свободных энергий сольватации исходных реагентов и переходного состояния. Точное количественное определение этих величин затруднительно и выполнено только для очень ограниченного числа реакций.

Качественная теория влияния растворителя на скорость нуклеофильного замещения

Впервые чисто качественную теорию влияния растворителя на скорость реакции нуклеофильного замещения предложили К. Ингольд и Э. Хьюз на основе простой модели сольватации при учете только электростатического взаимодействия между ионами и молекулами растворителя в исходном и переходном состоянии.

Согласно этой теории, для реакций, где в переходном состоянии возникают заряженные частицы или уже имеющийся заряд локализуется в меньшем объеме, следует ожидать ускорения реакции в более полярной среде с более высоким значением диэлектрической проницаемости. Если переходное состояние менее полярно, чем исходные реагенты, или же заряд в переходном состоянии распределяется в большем объеме, чем в реагентах, следует ожидать замедления реакции в более полярной среде. Предполагается также, что сольватация увеличивается с ростом заряда иона и уменьшается при делокализации заряда в исходном или переходном состоянии. В соответствии с этой качественной теорией реакция между двумя одноименно заряженными ионами ускоряется, а между двумя противоположно заряженными ионами замедляется в полярной среде. Кроме того, скорость реакции, где в переходном состоянии возникают или нейтрализуются ионные заряды, должна значительно сильнее зависеть от полярности среды по сравнению с теми реакциями, для которых в переходном состоянии происходит лишь распределение заряда.

Путем таких несложных рассуждений, в принципе, можно предсказать влияние растворителя на скорость любой гетеролитической реакции с известным механизмом. В табл. 9.3 приведена краткая сводка результатов такого прогнозирования для реакций нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода. В таблицу включены не только S_N2-реакции, но и реакции S_N1-типа, которые подробно будут обсуждаться в разделе 9.3.

Таблица 9.3

Влияние растворителя на скорость реакции нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода

Тип реакции	Реагенты	Активированный комплекс	Изменение заряда при активации	Изменение скорости реакции при увеличении полярности растворителя
а) S_N1	RZ	$R^{\delta+}...Z^{\delta-}$	разделение разноименных зарядов	увеличение
б) S_N1	$[RZ]^{\oplus}$	$R^{\delta+}...Z^{\delta+}$	распределение заряда	уменьшение
в) S_N2	Nu + RZ	$Nu^{\delta+}...R...Z^{\delta-}$	разделение разноименных зарядов	увеличение
г) S_N2	$Nu^{\ominus}$ + RZ	$Nu^{\delta-}...R...Z^{\delta-}$	распределение заряда	уменьшение
д) S_N2	Nu + $RZ^{\oplus}$	$Nu^{\delta+}...R...Z^{\delta+}$	распределение заряда	уменьшение
е) S_N2	$Nu^{\ominus}$ + $RZ^{\oplus}$	$Nu...R...Z^{\delta+}$	нейтрализация заряда	уменьшение

Мономолекулярный сольволиз *трет*-бутилхлорида, у которого скорость реакции определяется стадией ионизации связи углерод-хлор (см. 9.3), происходит в воде в 335 000 раз быстрее, чем в менее полярном этаноле. Этот пример иллюстрирует тип реакции (*а*) из табл. 9.2.

В полном соответствии с предсказаниями для реакций типа (*б*) термическое расщепление бромида триэтилсульфония замедляется при увеличении полярности растворителя:

$$(C_2H_5)_3\overset{\oplus}{S}\overset{\ominus}{Br} \xrightarrow{70\ ^\circ C} \left[(C_2H_5)_2\overset{\delta+}{S} ... \overset{\delta+}{C_2H_5} \right]^{\neq} \overset{\ominus}{Br} \longrightarrow (C_2H_5)_2S + C_2H_5Br.$$

Растворитель	CH_3OH	$C_6H_5NO_2$	$CHCl_3$	ацетон
$K_{отн.}$, 70 °C	1	180	230	290

Примером реакции типа (*в*) является образование четвертичных солей аммония при взаимодействии третичных аминов и алкилгалогенидов (реакция Меншуткина), например пиридина и α-бромацетофенона:

$$C_5H_5N\colon + BrCH_2C(=O)C_6H_5 \longrightarrow C_5H_5\overset{\oplus}{N}{-}CH_2C(=O){-}C_6H_5\ \overset{\ominus}{Br}$$

пиридин α-бромацетофенон

Растворитель	толуол	CH_2Cl_2	ацетон	C_6H_5CN	нитробензол
$K_{отн.}$, 30 °C	1	14	16	22	25

С другой стороны, скорость реакции Финкельштейна (тип (*г*), обмен галогена между метилйодидом и радиоактивным йодид-ионом) очень сильно понижается при переходе от малополярных к полярным протонным растворителям:

$$^{*}I^{\ominus} + CH_3I \xrightarrow{0\ °C} CH_3{}^{*}I + I^{\ominus}.$$

Растворитель	CH_3COOH	C_2H_5OH	CH_3OH	H_2O
$K_{отн.}$, 0 °C	27000	65	22	1

В соответствии с предсказаниями S_N2-реакция типа (*д*) между ионным нитратом триметилсульфония и триметиламином замедляется в более полярной среде:

$$(CH_3)_3N\!: + (CH_3)_3\overset{\oplus}{S}N\overset{\ominus}{O_3} \xrightarrow{40\ °C} (CH_3)_4\overset{\oplus}{N}N\overset{\ominus}{O_3} + (CH_3)_2S.$$

Растворитель	CH_3NO_2	C_2H_5OH	CH_3OH	H_2O
$K_{отн.}$, 40 °C	119	10	6	1

Скорость взаимодействия двух разноименно заряженных ионов также уменьшается при увеличении содержания воды в бинарной системе этанол—вода:

$$HO^{\ominus} + (CH_3)_3\overset{\oplus}{S} \xrightarrow{100\ °C} CH_3\ OH + (CH_3)_2S.$$

	% H_2O в смеси			
$C_2H_5OH - H_2O$	0	20	40	100
$K_{отн.}$, 100 °C	20000	480	40	1

Таким образом, электростатическая модель Ингольда—Хьюза качественно правильно предсказывает влияние растворителя на скорость нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода. Однако она учитывает лишь электростатическую ориентацию растворителя относительно реагентов и совершенно игнорирует специфическое донорно-акцепторное взаимодействие или образование водородных связей с молекулами растворителя, которые вместе составляют наиболее важную особенность процессов ион-дипольного и диполь-дипольного взаимодействия. Кроме того, эта теория рассматривает только одну составляющую свободной энергии активации $\Delta G^{\neq}$, а именно энтальпию активации $\Delta H^{\neq}$, не принимая во внимание изменение энтропии активации $\Delta S^{\neq}$, чей вклад может быть очень значителен.

Дальнейшее развитие этой теории было связано с учетом эффектов специфической сольватации. Анализ специфической сольватации исходных соединений и переходного состояния позволяет значительно расширить и уточнить представления о механизме нуклеофильного замещения.

Ускорение S_N2-реакций ион-дипольного взаимодействия в диполярных апротонных растворителях

Нуклеофильность аниона в S_N2-реакциях анионного нуклеофильного агента $Nu:^{\ominus}$ с ковалентным субстратом RZ определяется рядом факторов, среди которых одним из важнейших является сольватация.

Нуклеофильность уменьшается по мере того, как возрастает сольватация аниона. В элементарном акте одностадийного процесса бимолекулярного нуклеофильного замещения сольватная оболочка атакующего нуклеофильного агента $Nu:^{\ominus}$ должна частично разрушаться. Поэтому энергия активации $\Delta G^{\neq}$ должна быть тем больше, а скорость реакции тем меньше, чем прочнее сольватная оболочка аниона. Другими словами, чем менее сольватирован анион, тем он более реакционноспособен.

Протонные растворители (вода, спирты, гликоли, карбоновые кислоты, фенол и др.) эффективно сольватируют анионы за счет образования водородной связи. Это взаимодействие, согласно принципу ЖМКО, наиболее эффективно реализуется при сольватации жестких оснований Льюиса (гл. 3). Поэтому в протонной среде в наибольшей степени сольватированы жесткие анионы небольшого размера малой поляризуемости, относящиеся к числу слабых восстановителей — F^-; HO^-; RO^-; $RCOO^-$; CN^-; NH_2^-; NR_2^-.

Диполярные апротонные растворители — ДМФА, ДМСО, ГМФТА, ацетон, ДМАА и другие не могут образовывать водородные связи с анионами. Их взаимодействие с анионами вызвано главным образом ион-дипольными силами, возникающими при взаимной поляризуемости анионов и молекул растворителя. Поэтому диполярные апротонные растворители гораздо слабее сольватируют жесткие анионы небольшого размера, чем протонные растворители. Это способствует понижению свободной энергии активизации $\Delta G^{\neq}$ для нуклеофильного замещения под действием аниона $Nu:^{\ominus}$ (рис. 9.5, *а*). Сольватация анионов в растворителе различной природы уменьшается в ряду

$H_2O > CH_3OH > C_2H_5OH > HCONH_2 > CH_3NO_2 > CH_3CN >$ ДМФА $>$
$>$ ДМСО $>$ ГМФТА $\sim$ N-метилпирролидон.

Соответственно нуклеофильность анионов возрастает при переходе от воды или метанола к ДМСО и ГМФТА. Диполярные апротонные растворители играют важную роль в органическом синтезе. Синтез нитрилов в результате взаимодействия первичных и вторичных алкилгалогенидов с KCN следует проводить в ДМСО или ГМФТА, а не в протонной среде:

$$RCH_2X + KCN \xrightarrow[\text{ДМСО}]{120°C} RCH_2CN + KX .$$

Алкилирование фталимид-иона по Габриэлю (гл. 21, ч. 3) в настоящее время осуществляется в ДМФА, а не в спирте. Карбоксилат-ион $RCOO^-$ представляет собой настолько слабый нуклеофил в протонной среде, а скорость его взаимодействия с алкилгалогенидами так мала, что это практически исключает использование этой реакции для получения сложных эфиров. Однако та же самая реакция в ГМФТА или N-метилпирролидоне приводит к образованию сложных эфиров с прекрасным выходом:

$$R—C(=O)—O—Na + R^1CH_2X \xrightarrow[\text{ГМФТА}]{} RC(=O)—OCH_2R^1 + NaX .$$

Соли щелочных металлов, содержащие жесткие анионы (KF, LiF, F, KCN; NaCN, RCOONa и др.), плохо растворимы в диполярных апротонных растворителях — ДМФА, диметилацетамиде (ДМАА); ДМСО; ГМФТА, ацетонитриле. Для того чтобы обойти это затруднение, следует использовать соли тетраалкиламмония, такие, как $(C_4H_9)_4NCN$,$(C_4H_9)_4NN_3$ и др., или же бинарные смеси растворителей ДМСО$-CH_3OH$; ДМСО$-H_2O$; ГМФТА$-H_2O$, содержащие 5—10% протонного растворителя.

Однако сольватация нуклеофильного реагента $Nu^{\ominus}$ оказывается не единственным фактором, определяющим резкий рост в диполярных апротонных средах скорости S_N2-реакций аниона $Nu^{\ominus}$ с ковалентным субстратом RZ. Переходное состояние такого процесса менее полярно, но более поляризуемо, чем исходные реагенты, поэтому диполярные апротонные растворители более эффективно сольватируют переходное состояние по сравнению с протонными растворителями (гл. 3).

Это также приводит к понижению величины $\Delta G^{\neq}$.

Слабая сольватация анионов и эффективная сольватация переходного состояния предопределяют резкий рост скорости ион-дипольных S_N2-реакций в диполярных апротонных растворителях. В табл. 9.4 приведены данные по скоростям двух S_N2-реакций в различных растворителях:

$$Cl^{\ominus} + CH_3I \xrightarrow[25°C]{k_2} CH_3Cl + I^{\ominus}, \qquad (9.2)$$

$$N_3^{\ominus} + н\text{-}C_4H_9Br \xrightarrow[25°C]{k_2} н\text{-}C_4H_9N_3 + Br^{\ominus} . \qquad (9.3)$$

Как следует из данных, представленных в табл. 9.4, скорость ион-дипольных S_N2-реакций возрастает в 10^3—10^6 раз при замене протонных на диполярные апротонные растворители, среди которых наилучшие результаты достигаются в ГМФТА, N-метилпирролидоне-2 или в более доступных ДМФА или ДМАА. Аналогичным образом в диполярных апротонных растворителях возрастает скорость реакций ароматического нуклеофильного замещения S_NAr-типа под действием анионов (см. гл. 15). Так, например, скорость замещения фтора в *п*-нитрофторбензоле под действием азид-иона возрастает в 10^5 и 10^7 раз при переходе от метанола к ДМФА и ГМФТА, соответственно.

Активация анионов в диполярных апротонных растворителях зависит от размера и плотности заряда иона, т.е. фактически от жесткости аниона. Наибольшее ускорение для ион-дипольных S_N2-реакций в диполярной апротонной среде наблюдается для жестких анионов небольшого размера, таких, как F^-; RO^-; HO^-; $C_6H_5O^-$; $RCOO^-$; Cl^- и т.д. (табл. 9.5).

Таблица 9.4

Относительные скорости S_N2-реакций (9.2) и (9.3) в протонных и диполярных апротонных растворителях при 25 °C

Растворитель	$k_{отн}$	
	для реакции (9.2)	для реакции (9.3)
Протонные растворители		
Метанол, CH_3OH	1	1
Вода	1	7
N-Метилацетамид, $CH_3CONHCH_3$	–	8,5
Формамид, $HCONH_2$	12,5	11
N-Метилформамид, CH_3NHCHO	45,3	–
Диполярные апротонные растворители		
Тетраметиленсульфон (сульфолан) (цикл SO_2)	–	400
Ацетонитрил, CH_3CN	45000	5000
Ацетон, CH_3COCH_3	$1,6 \cdot 10^5$	4000
ДМСО, CH_3SOCH_3	–	1260
ДМФА, $(CH_3)_2NCHO$	$8 \cdot 10^5$	2500
N, N-Диметилацетамид, $CH_3CON(CH_3)_2$ (ДМАА)	$2,5 \cdot 10^6$	7950
N-Метилпирролидон-2 (цикл N–CH_3, =O)	$7,4 \cdot 10^6$	–
Гексаметилфосфортриамид (ГМФТА) $O=P[N(CH_3)_2]_3$	–	$2 \cdot 10^5$

Таблица 9.5

Сравнение логарифмов констант скоростей реакций метилйодида с различными анионами в метаноле и ДМФА при 0 °С

Анион	$\lg \dfrac{k_2(\text{ДМФА})}{k_2(\text{в метаноле})}$
Cl^-	5,9
Br^-	4,8
I^-	2,6
N_3^-	5,1
$C_6H_5O^-$	6,3
$C_6H_5COO^-$	5,45
CH_3COO^-	6,2

Меньший эффект достигается для мягких поляризуемых анионов, таких, как I^-; CNS^-; RS^- и других, хотя и в этом случае скорость S_N2-реакции в диполярных апротонных растворителях выше, чем в протонных растворителях — спиртах, гликолях, карбоновых кислотах и т.д.

Большое различие в степени сольватации жестких и мягких анионов в протонных и диполярных апротонных растворителях вызывает изменение нуклеофильности анионов в этих двух классах растворителей. Действительно, ряды нуклеофильности в протонной и апротонной среде сильно отличаются друг от друга (табл. 9.6). В первую очередь это относится к нуклеофильности галогенид-ионов в S_N2-реакциях, для которых в метаноле, этаноле и других протонных растворителях нуклеофильность убывает в ряду $I^- > Br^- > Cl^- > F^-$. Однако в ДМФА, ДМСО, ацетонитриле и ацетоне соблюдается совершенно иная последовательность $Cl^- > Br^- > I^-$, которая совпадает с нуклеофильностью в газовой фазе (см. раздел 9.2.3.а). Ряд нуклеофильности в протонной среде соответствует изменению поляризуемости анионов, тогда как в апротонной среде он соответствует изменению основности (т.е. сродства к протону) анионов.

Нуклеофильность галогенид-ионов в реакции метилтозилата с галогенидами тетраалкиламмония, где сам расплавленный галогенид тетраалкиламмония служит и реагентом и растворителем, изменяется в том же ряду, что и в газовой фазе, и в диполярных апротонных растворителях: $F^- > Cl^- > Br^- > I^-$.

Отсюда следует, что нуклеофильность анионов в диполярных апротонных растворителях гораздо лучше соответствует их истинной нуклеофильности, чем это наблюдается в полярной протонной среде. Реакционная способность несольватированных,

«обнаженных» анионов в газовой фазе, согласно экспериментальным данным, по крайней мере на десять порядков выше, чем в диполярных апротонных растворителях (см. 9.2.3.б).

Таблица 9.6

Относительная нуклеофильность анионов в S_N2-реакциях в различных протонных и диполярных апротонных растворителях

Реакция	Растворитель	Реакционная способность
$CH_3I + M^{\oplus}X^{\ominus}$	CH_3OH; 25°C	$C_6H_5S^{\ominus} > S_2O_3^{2-} > I^{\ominus} >$ $> SCN^{\ominus} > CN^{\ominus} > CH_3O^{\ominus} >$ $> Cl^{\ominus} > CH_3COO^{\ominus} > F^{\ominus}$
$CH_3OTs + M^{\oplus}X^{\ominus}$	CH_3OH; 25°C	$C_6H_5S^{\ominus} > CH_3O^{\ominus} > I^{\ominus} >$ $> SCN^{\ominus} > Br^{\ominus} > Cl^{\ominus}$
$CH_3OTs + M^{\oplus}X^{\ominus}$	ДМФА; 0°C	$Cl^{\ominus} > Br^{\ominus} > I^{\ominus}$ (9 : 3 : 1)
н-$C_4H_9OTs + \overset{\oplus}{N}(C_4H_9)_4X^{\ominus}$	ацетон; 25°C	$Cl^{\ominus} > Br^{\ominus} > I^{\ominus}$ (18 : 5 : 1)
н-$C_3H_7OTs + \overset{\oplus}{N}(C_4H_9)_4X^{\ominus}$	ДМСО; 25°C	$S_2O_3^{2-} > OH^{\ominus} \sim CH_3O^{\ominus} > F^{\ominus} >$ $> Cl^{\ominus} > Br^{\ominus} > I^{\ominus}$
$C_6H_5CH_2OTs + K^{\oplus}X^{\ominus}$	ацетонитрил; 30°C	$N_3^{\ominus} > CH_3COO^{\ominus} > CN^{\ominus} >$ $> F^{\ominus} > Cl^{\ominus} > Br^{\ominus} > I^{\ominus}$
$CH_3OTs + (C_5H_{11})_4\overset{\oplus}{N}\overset{\ominus}{X}$	расплавленная соль $\overset{\oplus}{N}(C_5H_{11})_4X^{\ominus}$; 180°C	$Cl^{\ominus} > Br^{\ominus} > I^{\ominus}$ (2 : 1, 2 : 1)
$CH_3Br + X^{\ominus}$	газовая фаза	$OH^{\ominus} > F^{\ominus} > CH_3O^{\ominus} >$ $> CH_3S^{\ominus} > CN^{\ominus} > Cl^{\ominus} > Br^{\ominus}$

9.2.3.г. МЕЖФАЗНЫЙ КАТАЛИЗ

В предыдущем разделе был описан наиболее распространенный способ увеличения нуклеофильности анионов и нейтральных нуклеофилов в результате проведения реакций в диполярных апротонных растворителях. Более простой и доступный способ активации нуклеофилов основан на межфазном катализе (МФК), где нуклеофильный реагент переносится из водного раствора в малополярную органическую среду ($CHCl_3$; CH_2Cl_2; $C_6H_5CH_3$; C_6H_6 и др.), не смешивающуюся с водой. Метод межфазного катализа был внедрен в практику органического синтеза благодаря исследованиям М. Макоши, Ч. Старкса и А. Брендстрема. Основную

идею межфазного катализа проще всего проиллюстрировать на примере простейших реакций бимолекулярного нуклеофильного замещения в субстрате RZ при взаимодействии с нуклеофильным реагентом $Nu^{\ominus}$.

Имеются две несмешивающиеся фазы — водная и органическая. В водной фазе находится соль $M^{\oplus}Nu^{\ominus}$. Органическая фаза содержит субстрат RZ, который должен реагировать с нуклеофилом $Nu^{\ominus}$. Соль $M^{\oplus}Nu^{\ominus}$, где $M^{\oplus}=Li^+$; Na^+; K^+; Cs^+ и т.д., совершенно нерастворима в таких органических растворителях, как хлороформ, хлористый метилен, толуол, бензол и др., составляющих органическую фазу, поэтому в отсутствии межфазного катализатора никакого взаимодействия RZ и $Nu^{\ominus}$ не происходит. В эту смесь вводится катализатор межфазного переноса — хлорид или бромид тетраалкиламмония $R_4N^+Cl^-$, $R_4N^+Br^-$ или тетраалкилфосфония $R_4P^+Cl^-$, в которых катион соли является липофильным, а анион — гидрофильным. Липофильный катион обладает способностью находиться как в водной, так и в органической фазе. Первоначально в водной фазе осуществляется анионный обмен между солями тетраалкиламмония и исходным нуклеофильным реагентом $M^{\oplus}Nu^{\ominus}$:

$$(1) \quad Q^{\oplus}X^{\ominus}(\text{водн.}) + M^{\oplus}Nu^{\ominus}(\text{водн.}) \rightleftharpoons Q^{\oplus}Nu^{\ominus}(\text{водн.}) + M^{\oplus}X^{\ominus}(\text{водн.}),$$

$$\text{где } Q^{\oplus} = R_4\overset{\oplus}{N} \text{ или } R_4\overset{\oplus}{P}.$$

Затем происходит перенос соли $Q^{\oplus}Nu^{\ominus}$, содержащей требуемый нуклеофил $Nu^{\ominus}$, из водной в органическую фазу. Липофильные свойства катиона $Q^{\oplus}(R_4\overset{\oplus}{N};\ R_4\overset{\oplus}{P})$ способствуют процессу межфазного переноса соли:

$$(2) \quad Q^{\oplus}Nu^{\ominus}(\text{водн.}) \rightleftharpoons Q^{\oplus}Nu^{\ominus}(\text{орг.}).$$

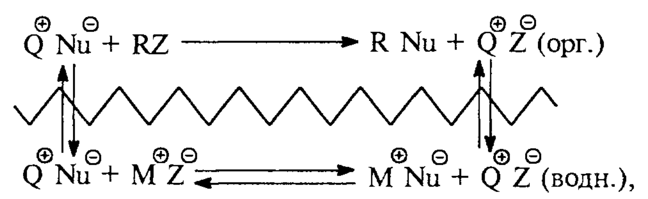
В органической фазе и происходит непосредственно процесс бимолекулярного нуклеофильного замещения:

$$(3) \quad Q^{\oplus}Nu^{\ominus} + RZ \xrightarrow{S_N2} RNu + Q^{\oplus}Z^{\ominus}(\text{орг.}).$$

Весь цикл завершается регенерацией соли $Q^{\oplus}X^{\ominus}$ и переносом ее в водную фазу:

$$(4) \quad Q^{\oplus}Z^{\ominus}(\text{орг. фаза}) + M^{\oplus}X^{\ominus} \rightleftharpoons Q^{\oplus}X^{\ominus}(\text{водн.}) + M^{\oplus}Z^{\ominus}.$$

Классическая схема каталитического цикла с межфазным переносом реагентов может быть представлена, согласно Ч. Старксу, следующим образом:



где $Q^{\oplus}$ — катион тетраалкиламмония или фосфония, $Nu^{\ominus} = CN^-$; SCN^-; NO_2^-; $RCOO^-$; N_3^-; RS^- и т.д. В этом цикле соль $Q^{\oplus}Z^{\ominus}$, генерируемая в органической фазе, не обязательно должна быть идентична соли, первоначально вводимой в качестве катализатора. Обязательным условием являются наличие липофильного катиона $Q^{\oplus}$ и возможность обмена анионов $Z^{\ominus}$ и $X^{\ominus}$ на нуклеофил $Nu^{\ominus}$.

Роль межфазного катализатора могут выполнять только такие соли аммония или фосфония, у которых катион может находиться как в водной, так и главным образом в органической фазе. Этому условию удовлетворяют четвертичные ионы R_4N^+ или R_4P^+ с алкильными группами, содержащими от 4 до 10–16 атомов углерода, как симметричного, так и несимметричного строения. Среди них наибольшее распространение получили $C_6H_5CH_2N^+(C_2H_5)_3Cl^-$; $(C_8H_{17})_4N^+Cl^-$; $(C_4H_9)_4N^+Br^-$; $(C_4H_9)_4N^+Cl^-$; $C_{16}H_{33}N^+(CH_3)_3Br^-$ и ряд других солей аммония и фосфония.

В малополярном органическом растворителе (CH_2Cl_2, $CHCl_3$, C_6H_6, $C_6H_5CH_3$ и др.) образуется контактная ионная пара $R_4N^+Nu^{\ominus}$, обладающая очень высокой реакционной способностью. Высокая нуклеофильность аниона $Nu^{\ominus}$ в малополярных органических растворителях обусловлена, во-первых, тем, что он практически не сольватирован в этой среде и, во-вторых, большим межионным расстоянием (порядка 4–5 Å) между катионом R_4N^+ и анионом $Nu^{\ominus}$ в контактной ионной паре этих ионов, т.е. недостаточно сильной электростатической стабилизацией аниона в ионной паре.

В качестве простейшего примера реакций S_N2-замещения в условиях межфазного катализа можно привести синтез нитрилов при взаимодействии алкилхлоридов и бромидов с NaCN в бинарной системе вода–декан, катализируемом бензилтриэтиламмонийхлоридом (ТЭБАХ — катализатор Макоши).

Метод МФК чрезвычайно эффективен и для многих других S_N2-реакций, например:

$$CH_3(CH_2)_7Cl + NaCN \xrightarrow[\text{вода—декан; 100°C}]{C_6H_5CH_2\overset{\oplus}{N}(C_2H_5)_3Cl^{\ominus}} CH_3(CH_2)_7CN + NaCl,$$
(95—100%)

$$C_6H_{13}Br + NaN_3 \xrightarrow[H_2O—C_6H_5CH_3;\ 100°C]{(C_8H_{17})_3\overset{\oplus}{N}CH_3Cl^{\ominus}} C_6H_{13}N_3 + NaBr,$$
(92%)

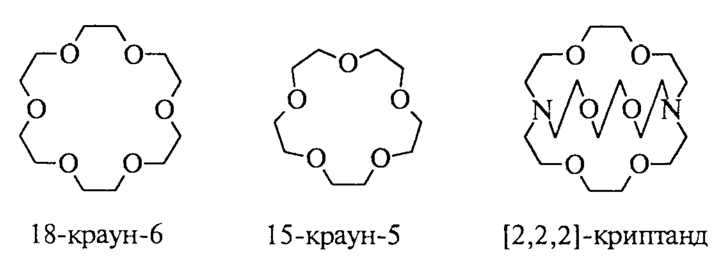
$$2RHal + Na_2S \xrightarrow[H_2O—C_6H_6;\ 70°C]{\overset{\oplus}{N}(C_4H_9)_4Cl^{\ominus}} RSR + 2NaCl,$$
(85—97%)

$$Cl(CH_2)_4Cl + NaOH \xrightarrow[H_2O—C_6H_6;\ 80°C]{(C_8H_{17})_3\overset{\oplus}{N}CH_3Cl^{\ominus}} \text{[тетрагидрофуран]} + 2NaCl,$$
(88%)

$$CH_3(CH_2)_7OH + н\text{-}C_4H_9Cl + NaOH \xrightarrow[H_2O—C_6H_6;\ 50°C]{(C_4H_9)_4\overset{\oplus}{N}HSO_4^{\ominus}}$$

$$\longrightarrow CH_3(CH_2)_7—O—C_4H_9\text{-}н + NaCl.$$
(80%)

Межфазный катализ не ограничивается переносом реагентов из одной жидкой фазы в другую, также жидкую фазу. Еще одна возможность заключается в переносе реагента из так называемой «твердой фазы» в раствор. Под этим термином подразумевается переход нерастворимых во многих органических растворителях ионных соединений в органическую фазу с помощью катализаторов межфазного переноса совершенно особой природы. Такими катализаторами могут быть новые комплексообразующие агенты — макроциклические полиэфиры, называемые краун-полиэфирами (от англ. *crown* — корона), их бициклические и полициклические аналоги и т.д. (гл. 11). Наиболее часто используют 18-краун-6, 15-краун-5 и [2,2,2]-криптанд (первая цифра в краун-эфирах означает размер цикла, вторая — число атомов кислорода:



Общей чертой всех краунов, криптандов и родственных им соединений является наличие полости внутри одного цикла или нескольких циклов. В результате хелатирования внутри этой полости образуются донорно-акцепторные комплексы с катионами щелочных, щелочноземельных и других металлов, различные по стабильности в зависимости от радиуса и плотности заряда катиона, размера полости циклов, природы атомов-доноров (O; N; S; P), образующих цикл. Для МФК наибольший интерес представляют комплексы, образованные краун-полиэфирами или криптандами с катионами натрия, калия и лития. Для катиона K^+ наиболее стабильные комплексы получаются с 18-членными краунами и криптандами. Катион натрия образует наиболее стабильный комплекс с 15-краун-5, а катион лития — с 12-краун-4.

В таких комплексах «органическая оболочка» катиона щелочного металла обеспечивает образование по существу нового «ониевого катиона», который может экстрагироваться или растворяться вместе с анионом в форме ионных пар точно так же, как и сами ониевые соли в малополярных органических растворителях. Анионная часть $Nu^{\ominus}$ такой ионной пары чрезвычайно реакционноспособна, поскольку электростатическое взаимодействие с закомплексованным катионом резко ослаблено по сравнению с исходной солью без комплексообразующего агента. Ионные пары, у которых катион заключен в полость циклического полиэфира, более реакционноспособны, чем те же анионы в протонных растворителях, где они сильно сольватированы за счет образования водородных связей. Более того, такие ионные пары нередко обладают более высокой реакционной способностью, чем те же анионы в диполярных апротонных растворителях. Для такого случая был даже введен специальный термин «реакции обнаженных анионов». Однако это образное название не является строгим, так как в реакции принимает участие не ион, а ионная пара, в которой анион всегда в какой-то степени сольватирован в среде любой полярности и основности.

Каталитический перенос нуклеофильных реагентов из твердой фазы в жидкую среду особенно важен в случае жестких нуклеофилов: F^-, Cl^-, $RCOO^-$ и нуклеофилов промежуточной жесткости, например, N_3^-. Применение краун-эфиров позволяет проводить разнообразные синтезы с высоким выходом.

Ниже приведен ряд примеров:

$$CH_3COOK + н\text{-}C_6H_{13}Br \xrightarrow[CH_3CN;\ 28°C]{18\text{-краун-}6} \underset{(100\%)}{CH_3C(=O)OC_6H_{13}\text{-}н} + KBr,$$

$$(CH_3)_3CCOOK + BrCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}-C_6H_5 \xrightarrow[C_6H_6;\ 80°C]{18\text{-краун-6}}$$

$$\longrightarrow (CH_3)_3C\overset{O}{\overset{/\!/}{C}}-O-CH_2-\overset{O}{\overset{/\!/}{C}}-C_6H_5 + KBr,$$
$$(95\%)$$

$$C_8H_{17}OSO_2CH_3 + KCl \xrightarrow[100°C]{18\text{-краун-6}} C_8H_{17}Cl + CH_3SO_3K,$$

$$н\text{-}C_8H_{17}OSO_2CH_3 + KF \xrightarrow[CH_3CN;\ 80°C]{18\text{-краун-6}} н\text{-}C_8H_{17}F + CH_3SO_3K,$$
$$(92\%)$$

$$C_6H_5CH_2Cl + н\text{-}C_4H_9ONa \xrightarrow[ТГФ;\ 65°C]{18\text{-краун-6}} C_6H_5CH_2OC_4H_9\text{-}н + NaCl.$$
$$(87\%)$$

Межфазный катализ нашел применение в самых разнообразных областях органической химии: для присоединения дихлоркарбена к двойной связи алкена (гл. 5, ч. 1), окисления алкенов и алкилбензолов и т.д.

9.2.4. ОДНОЭЛЕКТРОННЫЙ СДВИГ

Принято считать, что при образовании переходного состояния S_N2-типа несвязывающая электронная пара нуклеофильного агента смещается к атому углерода, и одновременно связывающая электронная пара σ-связи C–Z смещается к уходящей группе. Теория электронных пар лежит в основе всей электронной химии, она позволяет удовлетворительно объяснить очень многие явления. Существует, однако, и иной подход, согласно которому электроны могут переходить от одного вещества к другому в один и тот же момент времени только по одному. Если встать на эту точку зрения, то первичный акт S_N2-реакции формально можно записать следующим образом:

$$Nu{:}^{\ominus} + R-Z \rightleftharpoons \left[Nu^{\bullet}(R-Z)^{\bar{\bullet}}\right].$$

Нуклеофил отдает один электрон субстрату, превращаясь в радикал, тогда как субстрат превращается в анион-радикал. Обе радикальные частицы находятся в непосредственной близости друг от друга в «клетке», стенки которой образованы молекулами растворителя. Анион-радикал $(R-Z)^{\bar{\bullet}}$ неустойчив и быстро распадается на анион $Z^{\ominus}$ и радикал $R^{\bullet}$. Последующая рекомбинация радикалов $R^{\bullet}$ и $Nu^{\bullet}$ приводит к продукту замещения RNu:

$$\left[Nu^{\cdot} (R{-}Z)^{\overline{\cdot}} \right] \longrightarrow \left[Nu^{\cdot}, \cdot R, Z^{\ominus} \right] \longrightarrow RNu + Z^{\ominus} .$$

Описанный таким образом механизм S_N2-реакции носит название *SET*-механизма (single electron transfer). Подобный механизм установлен в ряде случаев для таких реакций, как гидридное восстановление, нуклеофильное ароматическое замещение (гл. 15), нуклеофильное присоединение металлоорганических соединений, замещение металла в металлоорганических соединениях (гл. 20, ч. 3) и др. Обычно *SET*-механизм доказывают с помощью эксперимента, в котором прямо (с помощью ЭПР или ХПЯ; см. гл. 14) или косвенно (например, с помощью спин-ловушек или по характерным продуктам димеризации, диспропорционирования или перегруппировок радикалов) можно обнаружить или постулировать радикальные частицы. Это, как правило, не удается сделать вследствие того, что все последующие за первоначальным переносом электрона реакции идут слишком быстро. Тогда возникает вопрос: в чем гарантия того, что реакции идут по *SET*-механизму, если нет экспериментальных данных, определенно подтверждающих радикальный путь?

В попытке ответа на эти вопросы Э. Просс (1985) предложил термин «одноэлектронный сдвиг».

Электронный перенос означает просто редокс-процесс, в котором происходит перенос одного электрона. ***Изменение положения электрона, которое сочетается с изменением химических связей*** было предложено называть *электронным сдвигом*. Важно подчеркнуть, что электронный сдвиг не обязательно приводит к образованию радикальных частиц.

S_N2-механизм с точки зрения одноэлектронного смещения описывается следующим образом:

$$Nu{:}^{\ominus} + R{\uparrow\downarrow}Z \longrightarrow Nu{\uparrow\downarrow}R + Z{:}^{\ominus}.$$

Частица $Nu{\uparrow\downarrow}R$ в правой части — это не радикальная пара, а ковалентная молекула продукта реакции S_N2. Процесс перехода группы R к нуклеофилу происходит синхронно с одноэлектронным сдвигом и разрывом связи R–Z. Одноэлектронный сдвиг от $Nu^{\ominus}$ и RZ приводит к разрыву связи R–Z; при этом две радикальные частицы $Nu^{\cdot}$ и $R^{\cdot}$ находятся в непосредственной близости друг от друга и поэтому быстро объединяются.

Понятие «синхронность» означает бесконечно малое время жизни интермедиата (гл. 3). В таком случае можно предположить, что в реакциях одноэлектронного сдвига времена жизни радикальных частиц $Nu^{\cdot}$ и $(R{-}Z)^{\overline{\cdot}}$ очень малы, а скорости распада

$(R—Z)^{\overline{\cdot}} \rightarrow R^{\cdot} + Z^{\ominus}$ и рекомбинации $Nu^{\cdot}$ и $R^{\cdot}$ очень велики. В противоположность этому в *SET*-реакциях времена жизни радикальных частиц достаточно велики для того, чтобы их можно было зарегистрировать. Времена жизни зависят от природы нуклеофила и субстрата. Например, натрий реагирует с алкилгалогенидами (реакция Вюрца) по *SET*-механизму, поскольку в образующемся в результате электронного переноса ионе Na^{+} все спины спарены, и он не может рекомбинировать с радикалом $R^{\cdot}$.

$$Na + R\uparrow\downarrow Z \xrightarrow{SET} Na^{\oplus} + \uparrow\cdot R + Z:^{\ominus}$$

радикальные реакции

Концепция «одноэлектронного сдвига» уточняет картину электронных изменений, происходящих в процессах S_N2, но не изменяет структуру (расположение ядер) «синхронного» переходного состояния и не противоречит наблюдаемому вальденовскому обращению и отсутствию радикальных продуктов в этих реакциях.

Концепцию одноэлектронного сдвига следует рассматривать как оригинальную гипотезу, ничего не меняющую в самой сути превращения. При интерпретации данных алифатического нуклеофильного замещения можно успешно использовать классическую теорию смещения электронных пар, что мы и делаем в этой главе. Однако в гл. 26 (ч. 3) мы используем представления об одноэлектронном сдвиге для объяснения необычного механизма электрофильных перегруппировок.

9.3. МЕХАНИЗМ S_N1

Другой предельный механизм нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода S_N1 включает две стадии: 1) гетеролитическое расщепление связи C—Z в субстрате RZ с образованием трехкоординированного карбокатиона $R^{\oplus}$ и уходящей группы $Z^{\ominus}$ в виде аниона и 2) взаимодействие карбокатиона $R^{\oplus}$ с нуклеофильным агентом Nu или $Nu^{\ominus}$, в результате чего получается конечный продукт замещения:

$$RZ \underset{k_{-1}}{\overset{k_1;\ \text{медленно}}{\rightleftarrows}} R^{\oplus}Z^{\ominus} \xrightarrow[Nu]{k_2;\ \text{быстро}} RNu. \qquad (9.4)$$

Эта реакция, в отличие от S_N2-механизма, не является согласованным процессом и включает две стадии. Стадия гетеролиза связи C—Z в субстрате является медленной, определяющей скорость

всего процесса. Взаимодействие карбокатиона с нуклеофилом происходит в быстрой стадии. Для уравнения (9.4), используя метод стационарных концентраций (гл. 3, ч. 1), можно вывести следующее уравнение:

$$\text{скорость} = \frac{k_1\ k_2\ [RZ]\ [Nu]}{k_{-1}\ [Z^{\ominus}] + k_2\ [Nu]}. \qquad (9.5)$$

Если $k_2[Nu] >> k_{-1}[Z^{\ominus}]$, формально скорость описывается хорошо знакомым кинетическим уравнением первого порядка для S_N1-реакций:

$$\text{скорость} = k_1\ [RZ]. \qquad (9.6)$$

На рис. 9.6 приведена энергетическая диаграмма идеализированного мономолекулярного нуклеофильного замещения.

Из двух последовательных стадий — ионизации RZ и рекомбинации R^+ и Nu — первая характеризуется наибольшей энергией активации, тогда как энергия активации для рекомбинации ионов должна быть мала. Вторая стадия не влияет на общую скорость, но определяет количественный состав продуктов S_N1-реакции. Если в растворе присутствуют сразу несколько различных нуклеофилов, то относительный выход продуктов реакции с карбокатионом R^+ будет определяться, естественно, высотой второго барьера. Другими словами, в идеализированной S_N1-реакции скорость реакции не должна зависеть от природы нуклеофила, но состав продуктов реакции при конкуренции нескольких нуклеофилов зависит от их относительной нуклеофильности.

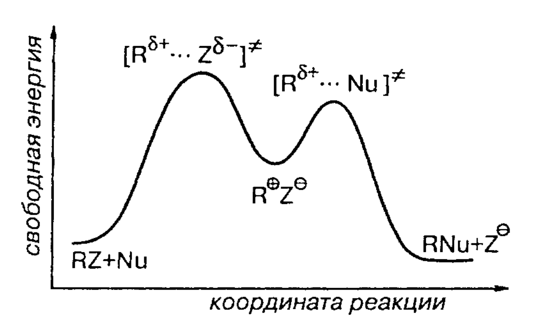


Рис. 9.6. Первая стадия ионизации RZ

Ионизация RZ представляет собой эндотермический процесс, и, согласно постулату Хэммонда для эндотермических реакций (гл. 3), переходное состояние для ионизации RZ подобно карбокатиону R^+. Поэтому любые факторы, стабилизирующие карбокатион, стабилизируют и переходное состояние, приводящее к образованию карбокатиона. Стабилизация карбокатионов за счет эффектов сопряжения и гиперконъюгации, а также индуктивных эффектов заместителей была рассмотрена ранее (гл. 2).

Стабильность алифатических карбокатионов уменьшается в ряду: третичный > вторичный > первичный. S_N1-механизм

реализуется для третичных и вторичных, но не первичных алкилгалогенидов и алкилсульфонатов. Действительно, сольволиз *трет*-бутилбромида по механизму S_N1 в полярном (ε^{20°=58) и ионизирующем растворителе — муравьиной кислоте идет в 1 000 000 раз быстрее, чем *изо*-пропилбромида. Подобное соотношение скоростей для третичных и вторичных RZ является характеристичным для многих сольволитических S_N1-реакций. Аналогичная закономерность наблюдается и для циклоалкилгалогенидов и сульфонатов. Эффект сопряжения обусловливает относительно высокую стабильность триарилметильных Ar_3C^+, бензгидрильных Ar_2C^+H, бензильных ArC^+H_2 и аллильных карбокатионов. Мономолекулярный механизм замещения характерен для Ar_3CX; Ar_2CHX, а также часто наблюдается для аллилгалогенидов и сульфонатов. Гидролиз трифенилхлорметана $(C_6H_5)_3CCl$ в 80%-м водном ацетоне протекает в миллион раз быстрее, чем бензгидрилхлорида $(C_6H_5)_2CHCl$, который в свою очередь гидролизуется в тысячу раз быстрее, чем 1-хлор-1-фенилэтан $C_6H_5CH(Cl)CH_3$, сравнимый по скорости гидролиза с аллилхлоридом.

Более внимательный анализ уравнения (9.5) позволяет обнаружить сложную зависимость скорости S_N1-реакций от концентрации аниона уходящей группы Z^-. В самом начале реакции концентрация Z^- очень мала, и только на начальном участке кинетической кривой скорость реакции описывается уравнением (9.6): $v = k_1[RZ]$. Отсюда следует, что скорость не зависит не только от концентрации, но даже от природы нуклеофила Nu. Такой случай действительно был обнаружен для реакции бензгидрилхлорида с разнообразными нуклеофилами в ненуклеофильном полярном растворителе — жидком оксиде серы (IV) SO_2 (Ингольд, Хьюз, 1940). По ходу реакции концентрация $Z^-=Cl^-$ растет, и, в соответствии с уравнением (9.5), скорость уменьшается. Более того, если в раствор специально ввести соль LiCl, содержащую общий анион Cl^-, реакция также замедляется. Оба этих эффекта наблюдались для реакции $(C_6H_5)_2CHCl$ с самыми различными нуклеофилами в жидкой SO_2, они получили название *эффекта общего иона*.

В подавляющем большинстве случаев для изучения механизма реакции мономолекулярного замещения трудно подобрать такие идеальные условия, как при изучении кинетики реакции в растворе жидкой двуокиси серы. Обычно S_N1-реакции являются сольволитическими, где растворитель не только вызывает ионизацию связи C—Z в RZ, но и сам выступает в роли нуклеофильного реагента во второй стадии уравнения (9.4). В таком случае концентрация нуклеофила (растворителя) практически не меняется в ходе реакции, и она будет иметь первый кинетический порядок независимо от того, какой механизм — S_N1 или S_N2 — реально реализуется для данного превращения.

Изменять концентрацию нуклеофила—растворителя в широком диапазоне не имеет смысла, так как при этом изменяются макросвойства среды. Так, например, скорость гидролиза *трет*-бутилбромида в водном ацетоне возрастает в сорок раз при изменении концентрации воды от 10 до 30%, неясно, однако, связан ли этот эффект с ростом нуклеофильности среды (что важно для S_N2-реакций) или с увеличением полярности среды (что важно для S_N1-реакций). Прояснить ситуацию в таких случаях помогает изучение солевых эффектов. Скорость гидролиза $(C_6H_5)_2CHBr$ при введении в раствор LiCl и скорость гидролиза $(C_6H_5)_2CHCl$ при добавлении LiBr возрастают. Это обусловлено действием нормального солевого эффекта: реакция ускоряется вследствие того, что увеличение ионной силы раствора стабилизирует полярное переходное состояние S_N1-реакции. Однако введение солей, имеющих общий ион с органическим галогенидом (LiBr в случае $(C_6H_5)_2CHBr$ и LiCl для $(C_6H_5)_2CHCl$), замедляет реакцию. В этом случае действует как нормальный солевой эффект, ускоряющий реакцию замещения, так и эффект общего иона, который, согласно закону действия масс, должен замедлять реакцию, смещая равновесие ионизации влево. Суммарно преобладает эффект общего иона. Та же самая закономерность наблюдается при гидролизе триарилметилгалогенидов.

В своем первоначальном варианте механизм S_N1 предполагал образование свободных, диссоциированных ионов R^+ и Z^-. В этом механизме стадия, определяющая скорость процесса, и стадия, определяющая соотношение продуктов, не совпадают. Это приводит к ряду важных следствий, которые способствовали выработке определенных, достаточно строгих критериев, с помощью которых диссоциативный S_N1-механизм поддается экспериментальной проверке. Существует пять главных независимых критериев диссоциативного S_N1-механизма.

Первый из них состоит в том, что скорость реакции должна уменьшаться с ростом концентрации аниона Z^-, причем эта зависимость, согласно закону действующих масс, должна иметь линейный характер. Эффект общего иона получил название «внешнего возврата из диссоциированной формы». Другой критерий заключается в введении «нуклеофильной ловушки», например, азид-иона N_3^- для карбокатиона R^+:

$$RZ \xrightleftharpoons{\text{медленно}} R^{\oplus} + Z^{\ominus} \begin{cases} \xrightarrow{SolOH} ROSol + H^{\oplus} + Z^{\ominus} \\ \xrightarrow{N_3^{\ominus}} RN_3 + Z^{\ominus}, \end{cases}$$

где SolOH — протонный растворитель.

Азид-ион не должен влиять на скорость реакции, но должен влиять на соотношение продуктов реакции RN_3 и ROSol, причем фактор селективности (фактор конкуренции) $F_N = \frac{[RN_3]}{[ROSol]}$ в ходе реакции должен оставаться постоянным. Это второй критерий диссоциативного S_N1 механизма. Третий критерий состоит в независимости величины F_N от природы уходящей группы Z^- в субстрате RZ. Для алифатических и алициклических соединений мономолекулярное замещение S_N1 конкурирует с мономолекулярным элиминированием $E1$ протона с образованием алкена. В этом случае соотношение продуктов сольволиза и алкена по ходу реакции должно быть постоянно (четвертый критерий), и это отношение не должно зависеть от природы уходящей группы (пятый критерий). Для диссоциативного механизма S_N1 все пять критериев должны выполняться одновременно, только тогда реакцию можно с уверенностью отнести к диссоциативному типу. В реакции гидролиза бензгидрилхлорида и бензгидрилбромида в 80%-м водном ацетоне в присутствии азида натрия фактор селективности $F_N = \frac{[RN_3]}{[ROH]} = 1{,}94$ действительно не зависит от природы уходящей группы (хлора или брома), хотя скорость гидролиза $(C_6H_5)_2CHBr$ в 34 раза выше, чем скорость гидролиза $(C_6H_5)_2CHCl$ (в этой реакции невозможно образование алкена в результате $E1$-элиминирования). Такие примеры, однако, единичны. В подавляющем большинстве случаев эти пять критериев одновременно не выполняются. Так, например, в реакции гидролиза одного из классических объектов S_N1-механизма — *трет*-бутилбромида или *трет*-бутилхлорида — соотношение *изо*-бутилена и *трет*-бутилового спирта зависит от природы уходящей группы. Аналогично фактор конкуренции F_N зависит от природы уходящей группы для гидролиза $(C_6H_5)_3CCl$; $(C_6H_5)_3CBr$; $(C_6H_5)_3CF$ в присутствии азид-иона. Фактор конкуренции F_N сильно изменяется и для других типичных субстратов S_N1-механизма: 3-хлор-3-метилбутена-1 (α,α-диметилаллилхлорида) и 1-хлор-3-метилбутена-2 (γ,γ-диметилаллилхлорида). При ионизации 3-хлор-3-метилбутена-1 образуется третичный аллильный карбокатион. Сочетание свойств одновременно аллильного и третичного карбокатиона позволяет рассматривать этот аллилгалогенид как один из наиболее типичных примеров объектов мономолекулярного механизма замещения. Действительно, гидролиз α,α-диметилаллилхлорида и γ,γ-диметилаллилхлорида приводит к смеси первичных и третичных аллиловых спиртов, что формально согласуется с образованием карбокатионного интермедиата. Однако при гидролизе этих изомерных аллилгалогенидов в водном этаноле в при-

сутствии $NaBH_4$, как нуклеофильной ловушки, образуются дополнительно два изомерных алкена, соотношение которых изменяется вдвое при переходе от α,α-диметилаллилхлорида к γ,γ-диметилаллилхлориду:

$$\left.\begin{array}{l} (CH_3)_2\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}-CH=CH_2 \\ \text{α,α-диметилаллилхлорид} \\ (CH_3)_2C=CH-CH_2Cl \\ \text{γ,γ-диметилаллилхлорид} \end{array}\right\rangle \xrightarrow[CH_3CH_2OH-H_2O]{NaBH_4;\ HOH} (CH_3)_2-\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}-CH=CH_2 +$$

$$+ (CH_3)_2C=CHCH_2OH + (CH_3)_2CH-CH=CH_2 + (CH_3)_2C=CHCH_3.$$

Отсюда следует, что в реакции принимает участие не свободный карбокатион, образующийся при диссоциации аллилхлорида, а другая, предшествующая ионная форма, где карбокатион еще связан с уходящей группой Cl^-. Это подтверждается тем, что исходный α,α-диметилаллилхлорид в процессе реакции сам изомеризуется в γ,γ-диметилаллилхлорид. Скорость такой изомеризации не изменяется при проведении реакции в уксусной кислоте в присутствии хлорида лития, т.е. эффект общего иона (внешний возврат) из диссоциированной формы не наблюдается. При введении в реакционную смесь радиоактивного хлорид-иона только незначительная его часть входит в состав исходного аллилгалогенида. Поэтому наблюдаемая взаимная изомеризация α,α-диметилаллилхлорида и γ,γ-диметилаллилхлорида обязана внутреннему возврату R^+Cl^- из предшествующих свободному иону ионных пар.

Вся совокупность имеющихся в настоящее время экспериментальных данных заставляет рассматривать диссоциативный S_N1-механизм только как предельную, редко реализующуюся на практике ситуацию.

9.3.1. ИОННЫЕ ПАРЫ В ПРОЦЕССАХ МОНОМОЛЕКУЛЯРНОГО НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

Мономолекулярный сольволиз, как правило, осуществляется по механизму, резко отличающемуся от механизма с участием «свободных» симметрично сольватированных карбокатионов. Наиболее ценная информация о механизме реакций мономолекулярного замещения может быть получена при изучении

стереохимии процесса. Некоторые данные по стереохимии сольволиза оптически активных сульфонатов и карбоксилатов представлены в табл. 9.7.

Таблица 9.7

Стереохимия сольволиза

Оптически активный субстрат	Условия сольволиза	% инверсии	% рацемизации
1. *н*-$C_3H_7\overset{*}{C}HDOBs$	CH_3COOH; 99°C	100	0
2. *н*-$C_6H_{13}\overset{*}{C}H(CH_3)$–OTs	CH_3COOH; 75°C	96	8
3. *изо*-$C_4H_9\overset{*}{C}(CH_3)(CH_2CH_3)$–Ohph	CH_3OH; 64°C	77	46
4. $C_6H_5\overset{*}{C}HDOTs$	CH_3COOH; 25°C	90	20
5. $C_6H_5\overset{*}{C}H(Cl)$–$CH_3$	CH_3COOH; 50°C	56	22
6. *п*-$CH_3OC_6H_4CH(C_6H_5)$–Ohph	CH_3OH; 30°C		100
7. C_6H_5–$C(C_2H_5)(CH_3)$–O–C(=O)–C_6H_4–NO_2-*п*	CH_3COOH; 70°C	–	98

Примечание. Bs = $O_2SC_6H_4Br$-*п*; Ts = O_2S–$C_6H_4CH_3$-*п*;
hph = OC–C_6H_4–COOH (*о*-карбоксибензоил)

Обе стороны плоского свободного карбокатиона (гл. 2) одинаково доступны для атаки нуклеофила, поэтому конечным результатом диссоциативного S_N1-механизма должна быть полная рацемизация продукта реакции. Если это условие не соблюдается и карбокатион сольватирован несимметрично, что, по сути, эквивалентно тому, что противоион Z^- остается каким-то образом связанным с карбокатионом R^+, может получиться оптически активный продукт частично рацемизованный и с частично обращенной конфигурацией.

При ацетолизе *п*-бромбензолсульфоната дейтерированного *н*-бутанола наблюдается 100%-я инверсия конфигурации (1-й пример в табл. 9.7), т.е. в данном случае реализуется S_N2-механизм.

Однако в примерах 2–5 наблюдаются частичная рацемизация или неполная инверсия. Как можно объяснить частичную рацемизацию? Самое простое объяснение заключается в том, что в этих случаях параллельно реализуются оба механизма — и S_N2 и S_N1. Одна часть молекул исходного субстрата реагирует по S_N1-механизму с полной рацемизацией, а другая часть — по механизму S_N2 с инверсией конфигурации. Однако с таким предположением трудно согласиться. Так, скорость сольволиза оптически активного 1-фенилэтилхлорида (пример 5) не возрастает при добавлении ацетата натрия, т.е. соли с общим ионом. Добавки ацетата натрия не увеличивают также и степень инверсии в этой реакции. Следовательно, инверсия в данном случае не связана с параллельно реализующимся S_N2-механизмом. Другое объяснение основано на предположении, что частичная рацемизация отражает различие в стабильности карбокатионов. Менее стабильный карбокатион реагирует очень быстро даже тогда, когда одна из его сторон еще экранирована уходящей группой, и атака нуклеофила осуществляется преимущественно с тыльной стороны. При полной диссоциации хирального субстрата образуется ахиральный карбокатион, для которого два альтернативных переходных состояния, соответствующих фронтальной атаке и атаке с тыла, являются энантиомерными и, следовательно, имеют одинаковую энергию. Частичная рацемизация означает, однако, что два переходных состояния имеют разную энергию. Термин «экранирование уходящей группы одной стороны карбокатиона» означает, что уходящая группа в этих переходных состояниях все еще остается связанной с атомом углерода, и ахиральный ион не образуется. Таким образом, на первой, самой медленной стадии ионизации RZ уходящая группа входит в состав переходного состояния, а интермедиат на рис. 9.6 уже нельзя описать как R^+.

С. Уинстейн впервые обратил внимание на то, что ионизация ковалентной органической молекулы должна происходить не в одну, а в несколько последовательных стадий. Первоначально при ионизации субстрата RZ образуется контактная («интимная» в терминологии Уинстейна) ионная пара R^+Z^-, где катион и анион непосредственно связаны между собой и между ними нет разделяющих их молекул растворителя. При дальнейшем разделении компонентов ионной пары контактная ионная пара превращается в сольватно-разделенную («рыхлую») ионную пару $R^+||Z^-$, где ионы разделены одной или большим числом молекул растворителя. Сольватно-разделенная ионная пара далее диссоциирует на «свободные» сольватированные ионы. Электростатическое взаимодействие в контактной ионной паре гораздо сильнее, чем в сольватно-разделенной ионной паре, что предопределяет более

высокую реакционную способность сольватно-разделенных ионных пар. Обе формы ионных пар не вносят никакого вклада в электропроводность раствора, которая целиком определяется вкладом свободных, диссоциированных ионов. Ионные пары существуют в растворе в том случае, когда энергия электростатического притяжения двух противоположно заряженных частиц превышает энергию теплового движения ионов.

Способность растворителя к ионизации ковалентной молекулы R–Z определяется не его полярностью, а способностью к специфической сольватации, поэтому следует различать ионизирующую и диссоциирующую способность растворителя. Классическим примером такого различия являются ионизация и диссоциация трифенилхлорметана (тритилхлорида). В малополярных растворителях — *пара*-крезоле, уксусной кислоте и др. — $(C_6H_5)_3CCl$ в заметной степени ионизирован, но не диссоциирован. Ионизация трифенилхлорметана легко определяется по спектрам поглощения, поскольку его ковалентная форма не окрашена, а ионная пара $(C_6H_5)_3C^+Cl^-$ и сам карбокатион $(C_6H_5)_3C^+$ окрашены в желтый цвет. Ионизация $(C_6H_5)_3CCl$ в уксусной кислоте и *пара*-крезоле вызывается образованием прочной водородной связи с уходящей группой:

$$(C_6H_5)_3CCl\ \ldots\ H{-}O{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}CH_3 \underset{}{\overset{k_{\text{иониз.}}}{\rightleftharpoons}} (C_6H_5)_3\overset{\oplus\ \ominus}{CCl}\ \ldots\ H{-}O{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}CH_3.$$

Однако в нитробензоле и ацетонитриле с высокой диэлектрической проницаемостью, но без специфической сольватации атома хлора трифенилхлорметан даже не ионизирован. Решающая роль электроноакцепторных свойств среды для ионизации RZ обнаруживается тем, что эквимолярные добавки кислот Льюиса $SnCl_4$; $SbCl_5$; $AlCl_3$ в раствор $(C_6H_5)_3CCl$ в нитробензоле или ацетонитриле вызывают ионизацию и последующую диссоциацию субстрата:

$$(C_6H_5)_3CCl \overset{SbCl_5;\ k_{\text{иониз}}}{\rightleftharpoons} (C_6H_5)_3\overset{\oplus\ominus}{CSbCl_6} \underset{C_6H_5NO_2}{\overset{k_{\text{дисс.}}}{\longrightarrow}} (C_6H_5)_3\overset{\oplus}{C} + \overset{\ominus}{SbCl_6}.$$

Бесцветный трифенилхлорметан превращается в окрашенную в желтый цвет ионную пару $(C_6H_5)_3C^+Cl^-$ в жидком SO_2 в 10^8 раз эффективнее, чем в нитробензоле, хотя и диэлектрическая проницаемость, и дипольный момент у нитробензола гораздо выше, чем у SO_2. В жидком оксиде серы (IV) трифенилхлорметан при – 10 °С частично ионизирован и частично диссоциирован:

$$(C_6H_5)_3CCl \underset{k_{\text{иониз.}} \sim 10^{-2}}{\overset{\text{ионизация;}}{\rightleftharpoons}} (C_6H_5)_3\overset{\oplus\ \ominus}{CCl} \underset{k_{\text{дисс.}} \sim 10^{-3}}{\overset{\text{диссоциация;}}{\rightleftharpoons}} (C_6H_5)_3\overset{\oplus}{C} + \overset{\ominus}{Cl}\ .$$

С. Уинстейн обнаружил, что контактные и сольватно-разделенные пары играют важную роль в процессах мономолекулярного нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода. Ключевую роль ионных пар в сольволитических процессах можно продемонстрировать на примере ацетолиза (+)-*трео*-3-анизилбутил-2-брозилата. Было установлено, что при нагревании этого соединения в уксуснокислом растворе происходит не только сольволиз, т.е. замена брозилатной группы на ацетатную, но также и рацемизация исходного непрореагировавшего субстрата:

H_3CO ... CH_3, H, OBs, H, CH_3 ⇌ (ионизация) $\overset{\oplus}{O}CH_3$ ... H, CH_3, *a*, *б*, H, CH_3 $\xrightarrow{CH_3COOH}$

$\longrightarrow$ продукты ацетолиза (атака CH_3COOH равновероятна по обоим направлениям: *а* и *б*).

Анизилбутильный карбокатион, образующийся при отщеплении аниона OBs^-, имеет приведенную выше мостиковую структуру, т.е. ахирален.

Скорость рацемизации исходного брозилата больше скорости его сольволиз в уксусной кислоте. Наиболее простое объяснение опережающей сольволиз рацемизации субстрата состоит в том, что за быстрой и обратимой ионизацией исходного брозилата следует более медленная атака мостикового карбокатиона молекулой растворителя. С этим предположением, однако, не согласуется то, что сольволиз не замедляется в присутствии солей с общим ионом $OBs^{\ominus}$. На этом основании предпочтение было отдано альтернативному ион-парному механизму, в котором медленной стадией является образование ионной пары из исходного брозилата:

$$RZ \underset{k_{-1}}{\overset{\text{ионизация; } k_1}{\rightleftharpoons}} \underset{\text{ионная пара}}{R^{\oplus} Z^{\ominus}} \xrightarrow{AcOH} ROAc + HZ\,. \qquad (9.7)$$

Рацемизация исходного брозилата обусловлена быстрым равновесием с участием ионной пары. На обратной стадии k_{-1}, которая получила название «внутренний возврат», брозилат-анион

внутри ионной пары может с равной вероятностью атаковать оба соседних атома углерода *а* и *б*, что вызывает рацемизацию. Это чисто внутримолекулярный процесс, в котором брозилат-ион не становится свободным, поэтому добавки общего иона OBs^- не влияют на скорость сольволиза.

При введении в раствор перхлората лития $LiClO_4$ (соли с необщим ионом) происходит увеличение как скорости сольволиза, так и скорости рацемизации. При достаточно большой концентрации $LiClO_4$ кривые нормального солевого эффекта для сольволиза и рацемизации почти параллельны. Однако при низких концентрациях $LiClO_4$ тангенс угла наклона зависимости скорости сольволиза от концентрации $LiClO_4$ неожиданно оказался очень большим (рис. 9.7). Крутой подъем кривой зависимости скорости сольволиза от $[LiClO_4]$ при низких концентрациях этой соли был назван ***специальным солевым эффектом***.

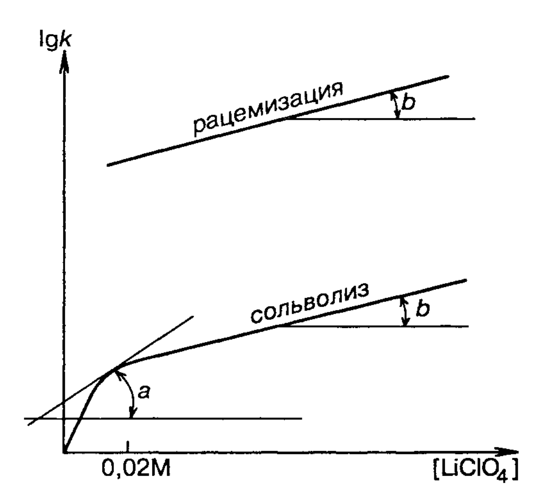


Рис. 9.7. Влияние концентрации $LiClO_4$ на скорость ацетолиза (+)-*трео*-3-анизилбутил-2-брозилата в уксусной кислоте. Тангенс угла *b* характеризует нормальный солевой эффект, тангенс угла *a* — специальный солевой эффект

Специальный солевой эффект наблюдался только для сольволиза, но не для рацемизации. Это обстоятельство привело к предположению, что в ходе реакции образуются два типа ионных пар.

В ионной паре происходит ионный обмен брозилат-иона $OBs^{\ominus}$ на перхлорат ClO_4^-. В результате этого обмена «внутренний возврат» с образованием исходного, но рацемизированного брозилата становится невозможным. Ионная пара с перхлорат-анионом при внутреннем возврате может превратиться только в ковалентный перхлорат $ROClO_3$. Известно, что соединения $RO—ClO_3$ гораздо более реакционноспособны в реакциях сольволиза, чем брозилаты ROBs. Следовательно, замена аниона OBs^- на анион ClO_4^- в ионной паре фактически ликвидирует замедляющий скорость сольволиза эффект стадии возврата k_{-1} из ионной пары R^+OBs^- (уравнение (9.6)). Однако обмен иона OBs^- на ClO_4^- происходит не в той же ионной паре, которая отвечает за быструю рацемизацию, а в ионной паре какого-то другого типа, так как

в противном случае и в рацемизации тоже проявлялся бы специальный солевой эффект, который на самом деле не наблюдается (рис. 9.7). Поэтому логично предложить, что рацемизация происходит на стадии возникновения самой первой формы ионной пары, в то время как в сольволизе принимает участие другая форма ионных пар, которая образуется из первоначальной формы ионной пары.

Такими двумя последовательно образующимися формами ионных пар должны быть контактная и сольватно-разделенная ионные пары, причем рацемизации подвергается контактная ионная пара, а во взаимодействии с растворителем (сольволизе) принимает участие сольватно-разделенная ионная пара.

Проанализировав огромный экспериментальный материал, С. Уинстейн предложил наиболее общую схему, описывающую реакции мономолекулярного нуклеофильного замещения и включающую несколько форм ионных частиц:

$$RZ \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} \underset{\text{контактная ионная пара}}{R^{\oplus}Z^{\ominus}} \underset{k_{-2}}{\overset{k_2}{\rightleftharpoons}} \underset{\text{сольватно-разделенная ионная пара}}{R^{\oplus} \| Z^{\ominus}} \underset{k_{-3}}{\overset{k_3}{\rightleftharpoons}} \underset{\text{свободные ионы}}{R^{\oplus} + Z^{\ominus}} \qquad (9.8)$$

$$R^{\oplus} \| Z^{\ominus} \xrightarrow{SolOH} ROSol \qquad\qquad R^{\oplus} + Z^{\ominus} \xrightarrow{SolOH} ROSol$$

В соответствии с уравнением (9.8) добавки перхлората лития не приводят к ионному обмену в контактной ионной паре, где оба противоиона R^+Z^- очень прочно связаны электростатическими силами. Ионный обмен брозилат-иона на перхлорат-ион должен происходить в сольватно-разделенной ионной паре:

$$\overset{\oplus}{R} \| \overset{\ominus}{OBs} + LiClO_4 \underset{k_{-4}}{\overset{k_4}{\rightleftharpoons}} \overset{\oplus}{R} \| \overset{\ominus}{ClO_4} + LiOBs\,.$$

В результате ионного обмена одна сольватно-разделенная ионная пара $R^+\|OBs^-$ превращается в другую, более реакционноспособную сольватно-разделенную ионную пару $R^+\|ClO_4^-$, при этом практически полностью подавляется стадия внешнего возврата k_{-2} уже при малых добавках $LiClO_4$. Таким образом предполагается, что перхлорат-ион выполняет роль «нуклеофильной ловушки» карбокатиона, приводящей к новой, очень реакционноспособной ионной пары $R^+\|ClO_4^-$. Такой механизм действия $LiClO_4$ подтверждается подавлением специального солевого эффекта при добавлении соли с общим анионом — LiOBs вследствии конкуренции двух анионов OBs^- и ClO_4^- за сольватно-разделенную ионную пару $R^+\|OBs^-$. Следует особо отметить, что LiOBs не оказывает эффекта

общего иона, т.е. не замедляет сольволиз исходного ROBs, а только устраняет действие специального солевого эффекта со стороны перхлората лития.

Согласно обобщенной схеме Уинстейна, продукты сольволиза образуются из сольватной-раздельной ионной пары и частично, возможно, из свободного карбокатиона, но не из контактной ионной пары. Возврат к ковалентному субстрату RZ может происходить на всех стадиях: «внешний возврат» из свободного карбокатиона k_{-3}, «внешний возврат» из сольватно-раздельной ионной пары k_{-2} и «внутренний возврат» из контактной ионной пары k_{-1}. В соответствии с этими рассуждениями описанная выше взаимная изомеризация α,α-диметилаллилхлорида и γ,γ-диметилаллилхлорида происходит, по-видимому, в результате внутреннего возврата из контактной ионной пары, поскольку радиоактивный хлорид-ион из хлорида лития практически не входит в состав исходного субстрата. С другой стороны, при гидролизе этих же хлоридов в водном этаноле в присутствии источника гидрид-иона $NaBH_4$ как «нуклеофильной ловушки», помимо спиртов образуется смесь двух изомерных алкенов, соотношение которых резко различается для обоих аллилхлоридов. Это совершенно определенно указывает на то, что гидрид-ион захватывает не свободный карбокатион, так как в этом случае соотношение алкенов должно было быть одинаковым, а предшествующие ему другие ионные частицы, вероятнее всего, сольватно-раздельные ионные пары близкого, но не идентичного строения. Идея об участии ионных пар была успешно использована для объяснения различий в константах скоростей рацемизации и сольволиза многих оптически активных циклоалкилсульфонатов и арилалкилсульфонатов, например, 3-фенил-2-бутилтозилата, *пара*-хлорбензгидрилхлорида и т.д., где, как и для *трео*-3-анизилбутил-2-брозилата, скорость рацемизации превышает скорость сольволиза в уксусной и муравьиной кислоте, этаноле, а также скорость обмена *пара*-хлорбензгидрилхлорида с радиоактивным хлорид-ионом в ацетонитриле и нитрометане.

Наиболее веские и строгие доказательства в пользу существования двух видов ионных пар были получены при изучении гидролиза *пара*-хлорбензгидрил-*пара*-нитробензоата, меченного по карбонильному кислороду изотопом ^{18}O, в 90%-м водном ацетоне. На этом примере был разработан оригинальный и изящный способ обнаружения разных типов ионных пар, основанный на измерении скоростей трех одновременно идущих процессов: 1) рацемизации исходного субстрата, 2) сольволиза и 3) «эквилибрирования» (рандомизации) — перераспределения изотопной метки в уходящей группе в процессе изомеризации анионного фрагмента ионных пар.

1. *Рацемизация*

$$R^*\!-\!O\!-\!\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}\!-\!C_6H_4\!-\!NO_2 \xrightarrow{k_{\text{рац.}}} R\!-\!O\!-\!\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}\!-\!C_6H_4\!-\!NO_2$$

(R)- или (S)- (R, S)-

2. *Гидролиз*

$$R^*\!-\!O\!-\!\underset{\underset{\displaystyle O}{\|}}{C}\!-\!C_6H_4\!-\!NO_2 \xrightarrow[\text{ацетон—вода, (9 : 1)}]{k_{\text{гидр.}}} R^*OH + HOOC\!-\!C_6H_4\!-\!NO_2$$

3. *Перераспределение (эквилибрирование) метки* ^{18}O

$$R^*\!-\!O\!-\!\overset{\overset{\displaystyle ^{18}O}{\|}}{C}\!-\!C_6H_4\!-\!NO_2 \xrightarrow{k_{\text{экв.}}} R^*\!-\!\overset{18}{O}\!-\!\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}\!-\!C_6H_4\!-\!NO_2\,.$$

Три указанных выше процесса идут с разными скоростями, т.е. $k_{\text{рац.}}$, $k_{\text{гидр.}}$, и $k_{\text{экв.}}$ не совпадают по величине. Скорость эквилибрирования метки $k_{\text{экв.}}$ превышает скорость рацемизации $k_{\text{рац.}}$, кроме того, $k_{\text{экв.}} > k_{\text{гидр.}}$. Из неравенства $k_{\text{экв.}} > k_{\text{гидр.}}$ следует, что эквилибрирование метки ^{18}O происходит на более ранней стадии, чем рацемизация.

Это позволяет предположить, что перераспределение изотопной метки кислорода происходит на стадии внутреннего возврата из контактной ионной пары, тогда как рацемизация происходит на стадии сольватно-разделенной ионной пары. В контактной ионной паре два атома кислорода карбоксилатного аниона эквивалентны, и процесс внутреннего возврата приводит к статистическому распределению метки ^{18}O между обоими атомами кислорода карбоксилат-иона. Однако для рацемизации требуется, чтобы анион n-$O_2N\!-\!C_6H_4COO^-$ перешел с одной стороны бензгидрильного катиона на другую его сторону. Очевидно, этот процесс гораздо легче осуществляется в сольватно-разделенной, чем в контактной («тесной») ионной паре.

Это подтверждается тем, что добавки азида натрия NaN_3 подавляют рацемизацию оптически активного n-хлорбензгидрил-n-нитробензоата, но почти не влияют на скорость перемещения метки ^{18}O. Сильный нуклеофил N_3^- оказывается «ловушкой» для сольватно-разделенных ионных пар, подавляя стадию возврата k_{-2} из сольватно-разделенной в контактную ионную пару. Отсюда следует вывод, что именно «внешний возврат» k_{-2} из сольватно-разделенной ионной пары приводит к рацемизации, а «внутренний возврат» из контактной ионной пары сопровождается сохранением

конфигурации. Следует иметь в виду, что величина $k_{экв.}$ отражает не весь возврат ионных пар, а является только его нижним пределом, поскольку часть возврата происходит без перемещения изотопной метки. Подобные же закономерности в отношении эквилибрирования изотопной метки ^{18}O и потери оптической активности наблюдались в реакциях сольволиза *п*-анизилбензгидрил-*п*-нитробензоата, *п*-метилбензгидрил-*п*-нитробензоата, *транс*-4-*трет*-бутилциклогексилтозилата, бензгидрилтиоцианата, где уходящая группа проявляет свойства амбидентного аниона:

$$(C_6H_5)_2CH{-}S{-}C{\equiv}N \rightleftharpoons (C_6H_5)_2\overset{\oplus}{C}H\ \overset{\ominus}{S}{-}C{\equiv}N \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[CH_3CN]{} (C_6H_5)_2CH{-}N{=}C{=}S\ .$$

Следует обратить внимание на то, что в сольволизе 3-анизил-бутил-2-брозилата рацемизация, по-видимому, происходит на стадии контактной ионной пары, а в гидролизе *п*-хлорбензгидрил-*п*-нитробензоата — на стадии сольватно-разделенной ионной пары. Это объясняется тем, что механизм этих двух процессов рацемизации существенно различен. Анизилбутильный карбокатион имеет симметричную мостиковую структуру, и быстрая рацемизация обусловлена тем, что атака противоиона OBs^- по обоим соседним атомам углерода в карбокатионе равновероятна (см.выше). В этом случае анион лишь немного смещается вдоль связи $C_а{-}C_б$, тогда как в бензгидрильной ионной паре анион при своем движении должен на 180° обогнуть катион, что более реально в сольватно-разделенной, но не в контактной ионной паре. Гидролиз *п*-хлорбензгидрил-*п*-нитробензоата происходит с участием сольватно-разделенных ионных пар, а не свободных ионов, поскольку обмен между субстратом и *п*-нитробензойной кислотой, меченной изотопом ^{14}C по карбонильному углероду, происходит исключительно медленно.

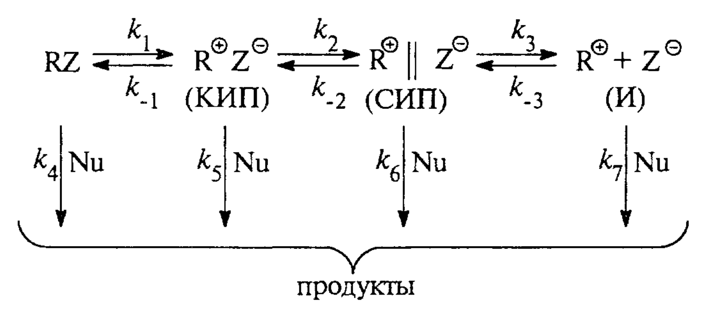
9.3.2. ОБОБЩЕННАЯ СХЕМА НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

Если даже рассматривать всего только два вида ионных пар — контактную и сольватно-разделенную, все равно становится ясным, что существует широкое многообразие механизмов нуклеофильного мономолекулярного замещения (схема 9.2). Реакции, медленной стадией которых являются стадии 1, 2 или 3, можно обозначить как S_N1 (КИП), S_N1 (СИП) и S_N1(И) соответственно. Если же медленной стадией являются стадии 4, 5, 6 или 7, то это бимолекулярные процессы S_N2 (КИП), S_N2 (СИП) и S_N2 (И). Но даже такое описание оказывается недостаточно полным. Например, если в реакции S_N1 (КИП) $k_5 > k_2$, то она заканчивает-

ся быстрой нуклеофильной атакой тесной ионной пары, но если $k_2 > k_5$, то тесная ионная пара может диссоциировать дальше, и стадиями, определяющими состав и строение продуктов, будут стадии 6 или 7.

Схема 9.2

Ион-парные механизмы нуклеофильного замещения



Примечание. КИП — контактная ионная пара, СИП — сольватно-разделенная ионная пара; И — свободные ионы

Классический S_N2-механизм Ингольда–Хьюза — это реакция k_4, а классический S_N1-механизм означает, что происходит полная диссоциация, и продукты образуются на стадии 7. Стереохимический результат классической S_N2-реакции — полная инверсия конфигурации (9.2.1), но, согласно определению Ингольда, стереохимический результат S_N1-реакции может быть любым: от полной рацемизации до полной инверсии. Как правило, реакция, которая не идет дальше тесной ионной пары, приводит к инверсии, что наблюдалось при гидролизе *пара*-хлорбензгидрил-*пара*-нитробензоата в присутствии NaN_3 (см.выше). Любая реакция, идущая через полностью диссоциированные ионы, должна привести к полной рацемизации. Частичная рацемизация характерна для реакций с участием сольватно-разделенных ионных пар.

9.4. СТРОЕНИЕ ОРГАНИЧЕСКОГО СУБСТРАТА И ТИП МЕХАНИЗМА

Обобщенная схема 9.2 позволяет объяснить широкое разнообразие механизмов нуклеофильного замещения. Однако все-таки остаются сомнения относительно точного механизма реакций, которые не относятся к крайним случаям чистого S_N2- и классического S_N1-процесса. В частности, возникает вопрос: если в реакции не наблюдается полной инверсии или полной рацемизации, то относится ли эта реакция к одному из ион-парных S_N1-типов, или классические S_N2- и S_N1-механизмы для данного

субстрата реализуются одновременно? Это очень серьезная проблема теории нуклеофильного замещения, поэтому ниже мы рассмотрим некоторые иллюстрирующие ее примеры.

9.4.1. АЛКИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Не вызывает сомнения, что первичные алкильные субстраты реагируют по классическому механизму S_N2. Высказанное в 1973 г. предположение, что даже метильные соединения CH_3Z реагируют по ион-парному механизму S_N2 (КИП) с быстрым образованием контактной ионной пары и последующей медленной атакой нуклеофила, вызвало острую дискуссию и затем было отвергнуто.

Третичные субстраты даже при самых неблагоприятных обстоятельствах, например в слабо ионизирующих растворителях, реагируют по одному из типов S_N1-механизма.

Вторичные алкильные субстраты классифицировать по типу механизма чрезвычайно трудно. Обычно даже в таком малонуклеофильном растворителе, как муравьиная кислота, вторичные алкильные соединения часто дают продукт сольволиза с фактически полной инверсией. Поэтому механизм можно классифицировать как истинный S_N2 или как S_N1 (КИП), идущий через контактную ионную пару. Однако возможно и частичное образование разделенных ионных пар, так как частичная рацемизация все же наблюдается.

Различить классическую реакцию S_N2 от механизма S_N1 (КИП) (см. схему 9.2) экспериментально чрезвычайно трудно, если это вообще возможно.

Рассмотрим один из наиболее интересных, но и спорных подходов к решению данного вопроса. Измерение относительной стабильности карбокатионов в газовой фазе и суперкислых средах (см. 9.7.2) позволяет сделать вывод, что ионизация третичных субстратов должна протекать со скоростью в 10^9 — 10^{12} раз более высокой, чем ионизация вторичных соединений. Оказалось, что к этому результату наиболее близки экспериментальные данные по сольволизу 2-адамантил- и 2-метил-2-адамантилбромидов: как в уксусной кислоте, так и в водном этаноле скорость сольволиза третичного субстрата была в 10^8 раза выше скорости сольволиза вторичного соединения. На этом основании П. Шлайер предположил, что вторичная 2-адамантильная система реагирует по S_N1 (КИП)-механизму, т.е. по механизму с определяющей скорость стадией ионизации до ионной пары, включающей 2-адамантильный катион, который не сольватирован нуклеофильным растворителем по катионному центру, хотя уходящая группа может сольватироваться через образование водородной связи

H
Br
Sol HO
⊕H
Br⊖ . . . HO Sol

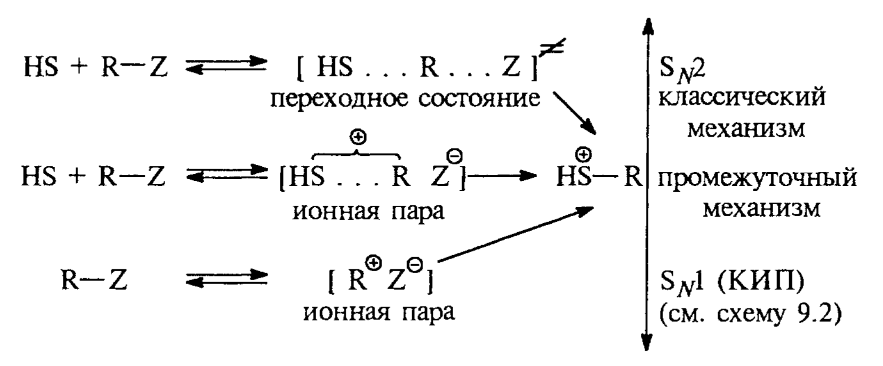
ионная пара

В поддержку этого предположения говорит тот факт, что даже азид-ион не вступает в S_N2-реакцию с 2-адамантильными субстратами (вероятно, по стерическим причинам), поэтому вряд ли слабо нуклеофильные молекулы растворителя могут участвовать в переходном состоянии образования ионной пары.

Далее сравнивалось влияние нуклеофильности и ионизирующей силы растворителя на изменение скорости сольволиза 2-адамантилсульфонатов, ряда вторичных и некоторых первичных субстратов. Оказалось, что влияние нуклеофильности растворителя постепенно уменьшается при переходе от метильных субстратов к этильным, изопропильным и другим вторичным соединениям и далее к 2-адамантильным системам. Эти данные были интерпретированы как постепенный переход сольволитического механизма от классического S_N2 через «нуклеофильно сольватированную ионную пару» к адамантильной ионной паре, в которой растворитель в роли нуклеофила не участвует.

Как показано на схеме 9.3, предположение Шлайера состоит в том, что при переходе от одного субстрата к другому постепенно уменьшается нуклеофильное взаимодействие молекул растворителя (которые в сольволизе выполняют также функцию нуклеофильного реагента) с электрофильным атомом углерода. По-видимому, решающую роль в этом играют пространственные препятствия, которые особенно велики в случае 2-адамантильных соединений.

Схема 9.3



(HS — молекула протонного растворителя)

9.4.2. ВЛИЯНИЕ УХОДЯЩЕЙ ГРУППЫ

Как в S_N2-, так и в S_N1-реакциях уходящая группа Z отщепляется вместе со связывающей электронной парой, поэтому в обоих случаях следует ожидать определенной корреляции между стабильностью аниона Z^- и скоростью реакций. Действительно, в отдельных случаях существует количественная зависимость между кислотностью HZ и реакционной способностью, однако такие количественные корреляции справедливы только для узких серий родственных уходящих групп, например для $Z^{\ominus} = XC_6H_4SO_3^{\ominus}$.

Если же взять широкий ряд уходящих групп и сравнить их нуклеофугность с $pK_a(HZ)$, в водных растворах наблюдается следующая последовательность:

$$
\begin{array}{llllllllll}
Z = & RSO_3 \sim ROSO_3 > & I > & Br > & Cl > & Me_2\overset{\oplus}{S} > & NO_3 > & F > & RCO_2 > & Me_3\overset{\oplus}{N} \\
pK_a\,(HZ) & \sim -5 \quad \sim -2 & -10 & -9 & -7 & -5 & -1{,}3 & 3{,}2 & 5 & 10
\end{array}
$$

Совершенно ясно, что нуклеофугность связана не только с основностью, но и с другими факторами, например с влиянием растворителя, особенно когда сравниваются заряженные и незаряженные уходящие группы.

В качестве конкретного примера влияния природы уходящей группы на скорость нуклеофильного замещения приведем данные по скоростям сольволиза 1-фенилгалогенидов и 1-фенилэтиловых эфиров в 80%-м водном этаноле при 75 °C:

$$
\underset{\displaystyle X}{\underset{|}{PhCHCH_3}} + HOH \xrightarrow[HOH-C_2H_5OH]{75\ ^\circ C} \underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{PhCHCH_3}} + HX
$$

$X^{\ominus}$ =	$CF_3SO_3^{\ominus}$;	n-$O_2NC_6H_4SO_3^{\ominus}$;	$\overset{\ominus}{O}Ts$;	$CH_3SO_3^{\ominus}$;	$I^{\ominus}$;	$Br^{\ominus}$;
$k_{отн}$	$1{,}4\cdot10^8$	$4{,}4\cdot10^5$	$3{,}7\cdot10^4$	$3\cdot10^4$	90	14

$CF_3COO^{\ominus}$;	$Cl^{\ominus}$;	$F^{\ominus}$;	n-$O_2NC_6H_4COO^{\ominus}$;	$CH_3COO^{\ominus}$
2,1	1,0	$9\cdot10^{-6}$	$5{,}5\cdot10^{-6}$	$1{,}4\cdot10^{-6}$

Относительная «активность» (реакционная способность) нуклеофугов изменяется параллельно их электроотрицательности: $CF_3COO^- \gg CH_3COO^-$ и n-$NO_2C_6H_4SO_3^- > n$-$CH_3C_6H_4SO_3^-$. Однако в ряду галогенид-ионов наблюдается иная последователь-

ность $I^- > Br^- > Cl^-$, которая прямо противоположна изменению их электроотрицательности F > Cl > Br > I. Особое значение среди других уходящих групп приобрели сульфонаты RSO_3^-, которые по своей нуклеофугности намного превосходят галогенид-ионы и карбоксилат-ионы ($k_{CF_3SO_3^-}/k_{Cl^-} \approx 10^8$). Сульфонаты первичных и вторичных (но не третичных!) спиртов получают по стандартной методике при взаимодействии эквимольных количеств спирта и сульфохлорида в растворе в пиридине при 0—5 °С. Среди сульфонатов наилучшей уходящей группой, по-видимому, является трифторметансульфонат (трифлат) $CF_3SO_3^-$, который по нуклеофугности намного превосходит другой стандартный сульфонат *п*-$CH_3C_6H_4SO_3^-$ (тозилат). Так, например, скорость ацетолиза циклопропилтрифлата в 100 000 раз превышает скорость ацетолиза циклопропилтозилата в тех же условиях.

Хотя ряд нуклеофугности как для S_N1-, так и для S_N2-реакций один и тот же, при изменении уходящей группы может произойти изменение механизма. В переходном состоянии S_N1-реакции связь C—Z разрывается в большей степени, чем в S_N2, поэтому хорошая уходящая группа может способствовать более глубокой ионизации, тогда как для замещения плохой уходящей группы нужен более сильный нуклеофил.

Модификацией уходящей группы можно катализировать данную реакцию. Например, в обычных условиях алкилфториды инертны к действию нуклеофилов, но они гидролизуются в растворах H_2SO_4. В этом случае уходящей группой будет не F^-, а HF:

$$RF + H^{\oplus} \rightleftharpoons R\text{—}\overset{\oplus}{F}H \xrightarrow{Nu} R\text{—}Nu + HF\ .$$

Аналогично в сильно кислых средах расщепляются простые эфиры:

$$I^{\ominus} \quad Me\text{—}\overset{\oplus}{\underset{H}{O}}\text{—}R \longrightarrow MeI + ROH\ .$$

трет-Бутилбромид в нитрометане реагирует с такими нуклеофилами, как Br^-, Cl^-, NO_2^-, H_2O, EtOH, PhOH, взятыми в низких концентрациях, с почти одинаковой скоростью и по первому порядку, что типично для S_N1-реакции. При высоких концентрациях реакция с гидроксилсодержащими нуклеофилами (H_2O, EtOH, PhOH) имеет уже второй кинетический порядок, при этом скорость реакции пропорциональна не нуклеофильности, а кислотности этих реагентов, которая изменяется в противоположном ряду

по сравнению с рядом нуклеофильности. Полагают, что реакция в этих условиях остается S_N1-процессом, медленной стадией которого остается ионизация, но при больших концентрациях ROH отщепление бромид-иона катализируется образованием водородной связи:

$$t\text{-Bu—Br} + \text{HOR} \rightleftarrows t\text{-Bu—Br} \ldots \text{H—OR} \rightleftarrows$$
$$\rightleftarrows [\, t\text{-Bu}^{\oplus} \ldots \text{Br}^{\ominus} \ldots \text{H—OR}\,] \longrightarrow t\text{-BuOR} + \text{HBr}$$

Естественно, что такой катализ может осуществляться и молекулами протонного растворителя. Вследствие такого катализа происходит частичное нивелирование реакционной способности алкилгалогенидов, поскольку способность образовывать водородную связь увеличивается в ряду I < Br < Cl < F, а нуклеофугность — в обратном порядке. Так, в реакции CH_3X с азид-ионом в ДМФА при 25 °С соотношение скоростей для X = Cl, Br, I составляет 1:250:2000, а в метаноле — 1:60:100. Подробное сравнение протонных и диполярных апротонных растворителей в реакциях S_N2 было проведено в разделе 9.2.3.в, где говорилось также и о влиянии природы уходящей группы.

Широко распространен также катализ S_N-реакций кислотами Льюиса, например хлоридом цинка, ионами серебра или ртути (гл. 11):

$$\text{ROH} + \text{HCl} \xrightarrow{\text{ZnCl}_2} \text{RCl} + \text{H}_2\text{O}\,,$$
$$\text{RBr} + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{Ag}^{\oplus}} \text{ROH} + \text{AgBr} + \text{H}^{\oplus}.$$

9.5. НУКЛЕОФИЛЬНЫЙ РЕАГЕНТ

9.5.1. НУКЛЕОФИЛЬНОСТЬ

Любая нейтральная или отрицательно заряженная частица, имеющая неподеленную пару электронов, т.е. основание Льюиса, представляет собой нуклеофил. Но термин *нуклеофильность*, т.е. количественная мера силы нуклеофила в данной химической реакции, не имеет строгого определения. Понятие «нуклеофильность» принято относить к влиянию основания Льюиса на скорость реакции нуклеофильного замещения, т.е. это кинетическая характеристика основания Льюиса по отношению к конкретному электрофильному центру, у которого происходит нуклеофильное замещение (sp^3-гибридизованный атом углерода в RZ,

sp^2-гибридизованный атом углерода в $R{-}C{\lesssim}^{O}_{Z}$ и т.д.). Нуклеофильность следует отличать от основности как понятия чисто термодинамического, количественно описывающего константу равновесия взаимодействия нуклеофила с протоном.

Совершенно очевидно, что относительная нуклеофильность различных нуклеофилов должна изменяться для реакции замещения у sp^3-гибридного углерода по сравнению с замещением у sp^2-гибридного углерода и тем более у другого электрофильного центра, например у атома серы в $RS^{\delta+}{-}Z^{\delta-}$, при обмене лигандов у платины в комплексах платины (II) и т.д.

Из этого следует,что невозможно составить единую, абсолютную шкалу нуклеофильности в реакциях замещения у электрофильного центра различной природы. Эта ситуация совершенно аналогична той, которая наблюдается для основности, где относительная сила оснований Льюиса зависит от используемой для ее оценки кислоты Льюиса (гл. 3). Даже для реакций нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода следует различать нуклеофильность в S_N2-реакциях от нуклеофильности оснований Льюиса в S_N1-реакциях. Скорость S_N2-реакций непосредственно связана со способностью нуклеофильного реагента замещать уходящую группу в одностадийном процессе прямого замещения. В другом предельном случае S_N1-замещения нуклеофильность реагента не влияет на скорость ионизации субстрата, но влияет на соотношение продуктов реакции, поскольку карбокатион R^+ обладает различной избирательностью по отношению к нуклеофильным реагентам различной природы.

Для S_N2-реакций можно выделить несколько основных факторов, определяющих нуклеофильность реагента. К ним относятся: 1) поляризуемость, 2) основность, 3) электроотрицательность атакующего атома, 4) энергия сольватации основания Льюиса, 5) сила его связи с $2p$-орбиталью углерода, 6) эффективный объем нуклеофила. Поляризуемость нуклеофила зависит от того, насколько легко его электронная оболочка деформируется при воздействии внешнего электромагнитного поля. Поляризуемость, как правило, возрастает сверху вниз в одной и той же группе Периодической системы, например $I^- > Br^- > Cl^- > F^-$; $RSe^- > RS^- > RO^-$; $R_3As \sim R_3P > R_3N$, что отражает деформируемость удаленной от ядра внешней электронной оболочки. Более электроотрицательный атом нуклеофила прочнее удерживает свою электронную пару, чем менее электроотрицательный. В S_N2-реакциях неподеленная пара электронов нуклеофильного реагента взаимодействует с разрыхляющей орбиталью связи C–Z (9.2.2), поэтому высокая электроотрицательность нуклеофила

неблагоприятна для замещения по S_N2-механизму. Высокая энергия сольватации понижает энергию основного состояния нуклеофильного реагента относительно переходного состояния, что неизбежно приводит к понижению скорости реакции (см. 9.2.3.в). Десольватация нуклеофильного реагента приводит к уменьшению энергии активации $\Delta G^{\neq}$ и тем самым способствует ускорению реакции S_N2-замещения. Более прочная связь, образуемая нуклеофилом Nu: и атомом углерода в R—Z в переходном состоянии, понижает энергию переходного состояния и тем самым способствует S_N2-замещению (ускоряет замещение). Нуклеофильный реагент большого объема должен быть менее реакционноспособен, чем нуклеофил небольшого размера из-за пространственных препятствий, возникающих в бипирамидальном переходном состоянии S_N2-процесса.

Эмпирически нуклеофильность может быть определена из данных по относительным скоростям реакции стандартного субстрата с различными нуклеофилами. Эти данные выражают в виде специальных констант нуклеофильности (n), введенных Свеном и Скоттом (1953) для реакций стандартного субстрата метилйодида (n_{CH_3I}) с различными нуклеофильными реагентами в метаноле, т.е. для метанола $n = 0{,}00$. Таким образом,

$$n_{CH_3I} = \log\left(\frac{k_{Nu}}{k_{CH_3OH}}\right) \text{ в } CH_3OH \text{ при } 25\ ^\circ C.$$

В табл. 9.9 приведены значения параметра n_{CH_3I} для большого числа заряженных и незаряженных нуклеофильных реагентов. Из этих данных следует, что нуклеофильность различных реагентов в протонной среде не коррелирует каким-либо образом с их основностью по отношению к протону. Азид-, феноксид- и бромид-ионы обладают одной и той же нуклеофильностью по отношению к CH_3I в метаноле, но их основность различается на восемнадцать порядков. Те же отношения наблюдаются и для I^- и HOO^- анионов, pK_a сопряженных кислот различаются на 20 единиц. С другой стороны, азид-ион и ацетат-ион обладают одинаковой основностью, но n_{CH_3I} для азид-иона значительно выше, чем для ацетат-иона. Триэтиламин более основен, чем триэтилфосфин, но триэтилфосфин более сильный нуклеофил, чем его азотный аналог. Для нуклеофилов с одним и тем же донорным атомом наблюдается качественная корреляция величин n_{CH_3I} и pK_a, например $CH_3O^- > C_6H_5O^- > OAc^- > NO_3^-$. Нуклеофильность обычно уменьшается при движении по диагонали в Периодической системе: $HO^- > F^-$ и $RS^- > Cl^-$, что проще всего объясняется изменением электроотрицательности. Нуклеофильность, как прави-

Таблица 9.9

Нуклеофильность по отношению к CH_3I в метаноле

Нуклеофил	n_{CH_3I}	pK_a сопряженной кислоты	Нуклеофил	n_{CH_3I}	pK_a сопряженной кислоты
CH_3OH	0,0	−1,7	NH_2OH	6,6	5,8
NO_3	1,5	−1,6	NH_2NH_2	6,6	7,9
F^-	2,7	3,45	$(CH_3CH_2)_3N$	6,7	10,75
CH_3COO^-	4,3	4,74	CN^-	6,7	9,3
Cl^-	4,4	−6	$(CH_3CH_2)_3As$	7,1	–
$(CH_3)_2S$	5,3	–	I^-	7,4	−10
NH_3	5,5	9,24	HOO^-	7,8	11,6
N_3^-	5,8	4,72	$(CH_3CH_2)_3P$	8,7	8,7
$C_6H_5O^-$	5,8	9,9	$C_6H_5S^-$	9,9	6,6
Br^-	5,8	−8	$C_6H_5Se^-$	10,7	
CH_3O^-	6,3	15,7	$(C_6H_5)Sn^-$	11,5	
HO^-	6,5	15,7			

ло, возрастает при переходе сверху вниз в каждой группе Периодической системы: $RSe^- > RS^- > RO^-$; $R_3Sn^- > R_3Ge^- > R_3Si^-$; $I^- > Br^- > Cl^- > F^-$ (в протонной среде). Решающим фактором в этом случае, вероятно, является более высокая поляризуемость атомов большого размера, расположенных в нижней части Периодической системы.

Однако нуклеофильность в огромной степени зависит от сольватации (см. 9.2.4). Приведенные в табл. 9.9 данные по нуклеофильности получены, к сожалению, в протонной среде — метаноле. При переходе от метанола к диполярным апротонным растворителям (ДМФА и др.) ряд нуклеофильности галогенид-ионов изменяется на обратный $F^- > Cl^- > Br^- > I^-$, в целом же ряд нуклеофильности в ДМФА очень сильно отличается от ряда нуклеофильности в протонных средах (9.2.4). Измерение скоростей S_N2-реакций в газовой фазе с помощью ионного циклотронного резонанса показало, что в отсутствие сольватации ряд нуклеофильности совершенно непохож на тот, который приведен в табл. 9.9. Таким образом, достаточно четко определить понятие «нуклеофильность» чрезвычайно трудно, и нуклеофильность зависит не только от природы самого нуклеофила, но также и от природы субстрата и растворителя.

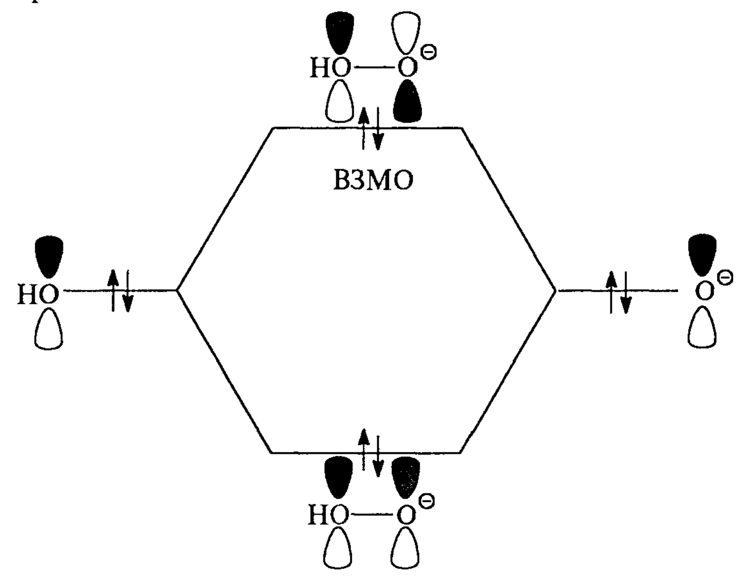
Для качественного предсказания относительной нуклеофильности реагентов в S_N2-реакциях полезен принцип ЖМКО (гл. 3). Согласно классификации ЖМКО, sp^3-гибридизованный атом углерода относится к мягким электрофильным центрам. Поэтому

скорость реакции S_N2-замещения возрастает, если в качестве нуклеофильного реагента используется мягкое основание Льюиса (RS^-; RSe^-; R_3P; HOO^-; $RC\equiv C^-$ и др.) и уменьшается для жестких оснований (F^-; $RCOO^-$; RNH_2; OH^-; RO^-; NO_3^-; ClO_4^- и т.д).

Кроме того, концепция ЖМКО предполагает, что скорость реакции возрастает, если и входящая и уходящая группы одновременно являются или мягкими, или жесткими основаниями Льюиса. Такое явление в концепции ЖМКО носит название *симбиотического эффекта.* Симбиотический эффект в S_N2-реакциях проявляется только тогда, когда нуклеофил и уходящая группа относятся к мягким основаниям.

9.5.2. α-ЭФФЕКТ В НУКЛЕОФИЛЬНОМ РЕАГЕНТЕ

Анионы или нейтральные молекулы, имеющие атом с неподеленной парой электронов, который непосредственно связан с нуклеофильным центром, проявляют свойства гораздо более сильных нуклеофилов, чем их аналоги, не содержащие такого атома по соседству с реакционным центром. Так, например, гидразин $\ddot{N}H_2-\ddot{N}H_2$ или гидроксиламин $NH_2\ddot{O}H$ значительно более сильные нуклеофилы, чем аммиак и первичные амины, так же как пероксид-анион HOO^- и гипохлорид ClO^- значительно более сильные нуклеофилы по сравнению с HO^- (табл. 9.9). Такое особое поведение этих нуклеофилов получило название α-*эффекта.* С точки зрения орбитальных взаимодействий α-эффект обусловлен взаимодействием между орбиталями неподеленных электронных пар соседних атомов:



При таком взаимодействии образуются две новые возмущенные МО (гл. 2), одна с более низкой, а вторая (ВЗМО) с более высокой энергией по сравнению с энергией неподеленных пар изолированных друг от друга атомов. Аномально высокая энергия ВЗМО приближает эту орбиталь к НСМО электрофила, например алкилгалогенида, что способствует реакции S_N2. В реакции с мягким электрофилом гидропероксид гораздо более реакционноспособен, чем гидроксид.

9.6. ДРУГИЕ S_N-МЕХАНИЗМЫ

9.6.1. МЕХАНИЗМ S_Ni

Известны реакции нуклеофильного замещения, которые имеют первый кинетический порядок, но тем не менее протекают с сохранением конфигурации у атома углерода. Например, при разложении вторичных алкилхлорформиатов очень часто наблюдается сохранение конфигурации. Чтобы объяснить этот стереохимический результат, Ингольд и Хьюз предположили, что разложение протекает через циклическое четырехцентровое переходное состояние, и реакции такого типа были обозначены символом S_Ni (internal nucleophilic substitution):

$$CH_3CH(C_6H_{13})-O-C(=O)Cl \rightleftarrows \left[CH_3CH(C_6H_{13})\cdots O{=}C{=}O \cdots Cl \right]^{\neq} \xrightarrow{-CO_2} CH_3CH(C_6H_{13})-Cl\ .$$

алкилхлорформиат

Другим примером является реакция разложения алкилхлорсульфитов, образующихся при действии на спирты хлористого тионила:

$$ROH + SOCl_2 \longrightarrow R{-}O{-}S({=}O){-}Cl + HCl\ .$$

алкилхлорсульфит

Алкилхлорсульфиты разлагаются на RCl и SO_2, при этом часто наблюдается сохранение конфигурации. Однако данная реакция не идет через четырехцентровое переходное состояние, а осуществляется совершенно иным путем. Степень сохранения или инверсии конфигурации зависит от природы растворителя. Например, разложение оптически активного *втор*-бутилхлорсульфита

происходит с практически полным сохранением конфигурации в диоксане, но почти с полной инверсией в толуоле:

$$C_2H_5(H)(CH_3)CH{-}O{-}S(=O){-}Cl \xrightarrow{\text{диоксан}} C_2H_5(H)(CH_3)C{-}Cl \ \text{(сохранение)}$$

$$C_2H_5(H)(CH_3)CH{-}O{-}S(=O){-}Cl \xrightarrow{\text{толуол}} Cl{-}C(C_2H_5)(H)(CH_3) \ \text{(инверсия)}$$

Чтобы объяснить такое резко противоположное влияние растворителя, был предложен ион-парный S_N1-механизм, включающий ионизацию связи S—Cl в определяющей скорость стадии. Судьба образовавшейся ионной пары зависит от природы растворителя. Если растворитель достаточно основен, он может стабилизировать ионную пару, сольватируя ее с тыльной стороны. Последующий внутренний возврат приводит к сохранению конфигурации. С другой стороны, растворитель с низкой сольватирующей способностью (толуол) не может стабилизировать ионную пару, и происходит замещение SO_2 ионом Cl^- с тыльной стороны:

$$C_2H_5(H)(CH_3)C{-}OSOCl \underset{}{\overset{\text{медленно}}{\rightleftharpoons}} C_2H_5(H)(CH_3)C{-}O{-}\overset{\oplus}{S}O \ Cl^{\ominus} \xrightarrow[-SO_2]{\text{диоксан}} \text{диоксан}{\cdots}\overset{\oplus}{C}(C_2H_5)(H)(CH_3) \ Cl^{\ominus}$$

$$C_2H_5(H)(CH_3)C{-}O{-}\overset{\oplus}{S}O \ Cl^{\ominus} \xrightarrow{\text{толуол}} Cl^{\ominus} \ C_2H_5(H)(CH_3)C{-}O\overset{\oplus}{S}O \longrightarrow Cl{-}C(C_2H_5)(H)(CH_3)$$

$$\text{диоксан}{\cdots}\overset{\oplus}{C}(C_2H_5)(H)(CH_3) \ Cl^{\ominus} \xrightarrow{\text{диоксан}} C_2H_5(H)(CH_3)C{-}Cl$$

Такой механизм согласуется с наблюдением преобладающей инверсии при разложении первичного оптически активного хлорсульфита даже в диоксане. В этом случае стабилизирующее влияние молекулы диоксана значительно менее эффективно, так как первичный атом углерода не превращается в карбокатион:

$$C_3H_7(H)(D)C-OSOCl \underset{}{\overset{\text{диоксан}}{\rightleftharpoons}} C_3H_7(H)(D)C-OSO^{\oplus}\ Cl^{\ominus} \rightleftharpoons Cl^{\ominus}\ C_3H_7(H)(D)C-OSO^{\oplus} \longrightarrow Cl-C(C_3H_7)(H)(D) + SO_2$$

Ясно, что S_Ni-механизм является специальным случаем S_N1-механизма, в котором уходящая группа имеет сложное строение.

9.6.2. АЛЛИЛЬНАЯ ПЕРЕГРУППИРОВКА (S_N')

Аллильные соединения реагируют с нуклеофилами легче, чем насыщенные аналоги; в этом они похожи на бензильные системы. Эти реакции часто сопровождаются перегруппировкой и обозначаются символом S'_N. Общая схема аллильной перегруппировки имеет следующий вид:

$$CH_2{=}CH-CH_2-Z \ (Nu^{\ominus}) \xrightarrow[-Z^{\ominus}]{} Nu-CH_2-CH{=}CH_2 + CH_2{=}CH-CH_2-Nu$$

Перегруппировка может идти по механизму S_N1 или S_N2 (обозначается как S_N2'). В табл. 9.10 приведены данные для замещения хлора в 1-хлорбутене-2 и 3-хлорбутене-1 в разных условиях.

Таблица 9.10

Аллильная перегруппировка при нуклеофильном замещении

(A) $Nu + CH_3CH{=}CH{-}CH_2Cl \xrightarrow{\text{без перегруппировки}} CH_3CH{=}CH{-}CH_2Nu$ (Y)

перегруппировка (A → Z, B → Y)

(B) $Nu + CH_3CHCl{-}CH{=}CH_2 \xrightarrow[\text{без перегруппировки}]{} CH_3CHNu{-}CH{=}CH_2$ (Z)

Условия реакции	Выход, %			
	A → Y	A → Z	B → Y	B → Z
2M EtO^-/EtOH, 100°C	100	—	—	100
0,8M OH^-/H_2O, 25°C	60	40	38	62
EtOH, 100°C	92	8	82	18

Первая реакция, вероятно, имеет механизм S_N2 и осуществляется как прямое замещение с нуклеофильной атакой по углероду, связанному с хлором. Третья реакция может осуществляться или через ионные пары или по механизму S_N2'(см. ниже). Так,

рацемизация оптически активного MeCH=CHCHZMe (Z = *пара*-нитробензоат) происходит быстрее сольволиза в 90%-м водном ацетоне, а изомеризация CH_2=$CHCMe_2Cl$ в $ClCH_2CH$=CMe_2 идет быстрее ацетолиза. Ни в одном случае не происходит диссоциации, поскольку эти реакции не замедляются при добавлении соли с общим ионом. Ряд авторов полагают, что обе реакции сольволиза идут по механизму S_N2 (КИП).

(КИП) | (КИП) | рацемизация, изомеризация
Nu k_5 медленно | Nu k_5' медленно
сольволиз

Возможно, что на самом деле аллильные перегруппировки идут по согласованному механизму S_N2':

$$Nu{:}^{\ominus}\ CH_2{=}CH{-}CH_2{-}Z \longrightarrow Nu{-}CH_2{-}CH{=}CH_2 + Z^{\ominus}.$$

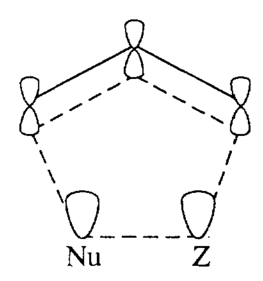
Теоретически такая реакция может осуществиться как по *анти*-, так и по *син*-пути:

(*анти*-S_N2')

(*син*-S_N2')

Экспериментально было установлено, что в подавляющем большинстве случаев осуществляется *син*-процесс, хотя есть и исключения. Этот необычный стереохимический результат породил массу

всевозможных объяснений и толкований, большинство из которых сводилось к предположению о взаимодействии нуклеофила с уходящей группой в пятицентровом шестиэлектронном переходном состоянии:



Тем не менее старое объяснение С. Уинстейна *син*-S_N2'-реакции двойным S_N2-замещением с тыльной стороны наиболее приемлемо:

В заключение отметим, что *син*-стереохимию можно объяснить и на основании ион-парного механизма S_N2 (КИП), если считать, что конфигурация контактной ионной пары такая же, как конфигурация исходного ковалентного субстрата.

9.6.3. УЧАСТИЕ СОСЕДНИХ ГРУПП

Иприт (горчичный газ; боевое отравляющее вещество первой мировой войны) $S(CH_2CH_2Cl)_2$ в водных растворах гидролизуется в несколько тысяч раз быстрее, чем первичные алкилхлориды. Щелочной гидролиз оптически активного 2-бромпропаноата $CH_3CHBrCO_2^{\ominus}$ протекает с сохранением конфигурации. Гидролиз хлорамина $Et_2NCH_2CHEtCl$ дает перегруппированный спирт $Et_2NCHEtCH_2OH$. Эти три реакции являются примерами *участия соседних групп* в нуклеофильном замещении:

$$ClCH_2CH_2-\ddot{S}(CH_2)CH_2-Cl \longrightarrow ClCH_2CH_2-\overset{\oplus}{S}<(CH_2)_2 \xrightarrow{H_2\ddot{O}} ClCH_2CH_2SCH_2CH_2OH$$

сохранение

Реакцию с участием соседней группы можно определить как процесс, в ходе которого определенная функциональная группа реагирующей молекулы на какое-то время становится связанной (полностью или частично) с реакционным центром. Общая картина такого процесса для реакций нуклеофильного замещения приведена на схеме 9.4.

Схема 9.4

k_Δ медленно; быстро; $Nu^\ominus$ быстро продукты

k_C медленно; $Nu^\ominus$ быстро продукты

k_S $Nu^\ominus$

Для доказательства участия соседней группы применяют главным образом три типа экспериментальных наблюдений.

1. **Анхимерное содействие**. Этим термином обозначают ускорение реакции соседней группой (другое название этого же эффекта — синартетическое ускорение). В принципе можно достаточно точно определить степень участия соседней группы в ходе дан-

ной реакции. Если участие происходит во время протекания скоростьопределяющей стадии ионизации связи C—Z (k_Δ на схеме 9.4), то реакция почти наверняка будет идти быстрее, чем аналогичные по природе реакции k_C и k_S, идущие без участия соседней группы (k_S) или с ее участием в быстрой стадии. Иллюстрацией служит первая из приведенных выше реакций. К сожалению, не всегда удается установить, ускоряется ли реакция соседней группой, поэтому нужно использовать и другие методы.

2. **Стереохимия**. Стереохимия реакции, в которой участвует соседняя группа, часто отличается от ожидаемой при отсутствии участия этой группы. Например, в то время как обычные реакции S_N2 или S_N1 приводят к полной или частичной инверсии, в реакциях с участием соседней группы преобладает сохранение конфигурации (см. второй из приведенных выше примеров).

3. **Молекулярные перегруппировки**. При участии соседней группы часто происходят перегруппировки скелета субстрата, что проиллюстрировано третьим примером.

Вероятность участия соседней группы зависит от размера цикла, образующегося в переходном состоянии. Обычно в таких реакциях предпочтительно образование трех-, пяти- и шестичленных циклов.

Возможность участия соседних групп в химических реакциях обсуждалась очень давно, однако первое серьезное исследование этого явления было выполнено С. Уинстейном (1939). Было установлено, что при обработке рацемического *трео*-3-бром-2-бутанола HBr получается рацемический 2,3-дибромбутан, тогда как рацемический *эритро*-изомер дает только *мезо*-продукт.

Br, H, CH_3 / CH_3, H, OH — *эритро-*; Br, H, CH_3 / OH, H, CH_3

$\xrightarrow[-H_2O]{HBr}$ бромониевые ионы (Br⊕, H, CH_3) $\longrightarrow$ Br, H, CH_3 / CH_3, H, Br — *мезо-*

трео-

$\xrightarrow[-H_2O]{HBr}$ $\longrightarrow$ *d,l*

В обеих реакциях конфигурация сохраняется. Результаты были интерпретированы как доказательство образования мостикового бромониевого интермедиата.

Ниже приведены еще два примера реакций замещения с сохранением конфигурации.

Реакции N-*этил*-3-*хлорпиперидина*

Et–N ... Cl, H $\xrightarrow{\text{медленно}}$ Et–N$^{\oplus}$ $Cl^{\ominus}$ $Nu^{\ominus}$ $\xrightarrow{\text{быстро}}$

ион азиридиния

$\longrightarrow$ EtN ... Nu, H

Эта реакция была проведена с 14 разными нуклеофилами. Скорость не зависела от природы нуклеофила и в 10^4 раз превышала скорость реакции циклогексилхлорида с гидроксильным ионом (анхимерное содействие). Промежуточная соль азиридиния была синтезирована независимо и вела себя аналогично. На этом основании было выдвинуто предположение об участии соседней группы.

Ацетолиз транс-2-ацетоксициклогексилтозилата

В продуктах этой реакции метка распределена почти поровну между карбонильным и эфирным атомами кислорода. Предполагается промежуточное образование пятичленного диоксолениевого катиона.

Интересный пример перегруппировки с участием соседней метокси-группы был найден при изучении меченного тритием *транс*-4-метоксициклогексилтозилата:

В реакции образуется *транс*-ацетат, содержащий тритий в положениях 1 и 4, что свидетельствует в пользу образования симметричного оксониевого иона.

Во всех рассмотренных примерах соседняя группа принимала участие в нуклеофильном замещении за счет своей неподеленной

пары. Обычно неподеленную пару обозначают символом *n*, поэтому такие реакции называются *n*-участием. Можно предположить, что кроме неподеленной пары нуклеофильному замещению могут оказывать содействие соседние группы, обладающие легкодоступными для связывания π-электронными системами. Примеры такого π-участия известны.

Участие соседней арильной группы проявляется в уже рассмотренном нами примере рацемизации *трео*-3-анизилбутил-2-брозилата (см. 9.3.1). *Эритро*-изомер не рацемизуется в этих условиях, хотя для него тоже наблюдается специальный солевой эффект. Взаимопревращения между *трео*- и *эритро*-эпимерами не происходит. Все это согласуется с промежуточным образованием мостикового фенониевого иона благодаря π-участию анизильной группы в процессе ионизации связи C—OBs:

трео- → ахирален → (рацемизация)

эритро- → хирален → (сохранение)

Если вместо метокси-группы ввести электроноакцепторный заместитель, то стабильность фенониевого иона уменьшается, и тогда реакция может идти через немостиковую ионную пару, в которой возможно вращение вокруг центральной связи C—C. В результате может произойти эпимеризация:

Действительно, при ацетолизе *трео-пара*-нитропроизводного образуется 7% *трео-* и 93% *эритро*-продукта. Степень π-участия весьма чувствительна к механизму реакции. Если в реакционной смеси присутствуют достаточно сильные нуклеофилы, они подавляют π-участие, смещая механизм в сторону S_N2. Если же сильных нуклеофилов нет, π-участие становится очень заметным. Это можно проиллюстрировать следующим примером:

В этаноле идет S_N2-реакция, однако в трифторуксусной кислоте, которая является гораздо менее нуклеофильным растворителем, механизм изменяется на ион-парный S_N1 с участием фенильной группы, о чем свидетельствует перераспределение изотопной метки ^{14}C.

Одиночная π-связь тоже может участвовать в нуклеофильном замещении. Ее влияние особенно проявляется в жестких каркасных молекулах, где она пространственно сближена с реакционным центром. Ярким примером является ацетолиз *анти*-7-норборненилтозилата:

Это соединение сольволизируется в 10^{11} раз быстрее, чем насыщенный аналог, и при этом наблюдается сохранение конфигурации. В данном случае размещение π-электронов идеально подходит для осуществления π-содействия.

После рассмотрения *n*- и π-участия возникает естественный вопрос: «Может ли быть σ-участие электронов соседних связей С–С или С–Н?» Прежде всего необходимо указать, что при σ-участии должны образовываться неклассические карбокатионы, где в трехчленном цикле осуществляется двухэлектронная трехцентровая связь. Такие катионы будут, безусловно, очень мало устойчивы (см. гл. 26, ч. 3).

R Z → R ⊕ неклассический ион + Nu → Nu R + R Nu

Тем не менее σ-участие очень широко распространено и является основой механизма внутримолекулярных нуклеофильных перегруппировок, таких, как перегруппировка Вагнера–Меервейна, пинаколиновая, перегруппировки к электронодефицитному азоту и т.д. Подробное рассмотрение таких перегруппировок с разных точек зрения дано в гл. 26.

9.7. КАРБОКАТИОНЫ

9.7.1. ТИПЫ КАРБОКАТИОНОВ

Карбокатионом называется электронодефицитная, положительно заряженная частица, в которой заряд сосредоточен на одном или делокализирован на нескольких атомах углерода. В S_N1-реакциях на стадии ионизации образуется трехкоординированный карбокатион общей формулы R_3C^+. Долгое время такие катионы называли «ионами карбония», хотя еще в 1902 г. М. Гомберг привел серьезные возражения против этого термина. Он обратил внимание на то, что термин «карбониевый ион» не соответствует структуре R_3C^+, поскольку суффикс «ониевый» относится к катионам, в которых координационное число выше, чем у нейтрального соединения, например, NH_3 — аммиак, NH_4^+ — ион аммония, PH_3 — фосфин, PH_4^+ — ион фосфония. Для катиона R_3C^+ координационное число, напротив, ниже, чем для исходного субстрата $R_3C–X$. Это несоответствие долгое время было очевидным противоречием в химии углерода по сравнению с «ониевыми» соединениями элементов соседних групп.

После того как Г. Ола и другими учеными были получены доказательства существования пентакоординационных карбокатионов типа CH_5^+, CR_5^+ и т.д. с C_S симметрией (см. 4.10), Г. Ола предложил называть пентакоординационные катионы *карбониевыми ионами*, а для трехкоординационных катионов использовать другое название — *карбениевые ионы*, подчеркивающее их генетическую связь с карбенами, поскольку карбениевые ионы образуются при протонировании карбенов:

$$:CH_2 + H^{\oplus} \longrightarrow CH_3^{\oplus},$$

карбен — карбениевый ион

$$CH_4 + H^{\oplus} \longrightarrow CH_5^{\oplus}.$$

метан — ион метанония (метония) — карбониевый ион

Следует поэтому различать эти два типа органических катионов: карбениевые ионы с трехкоординированным атомом углерода и карбониевые ионы с пятикоординированным углеродом.

Следуя общей тенденции, мы будем называть оба типа катионов карбокатионами, специально оговаривая степень координации атома углерода этих частиц. Отличительной особенностью карбениевых ионов является наличие трехкоординированного sp^2-гибридизованного атома углерода. В отсутствие пространственных затруднений все три связи sp^2-гибридизованного атома углерода располагаются в одной плоскости, а положительный заряд сосредоточен на $2p$-орбитали атома углерода, перпендикулярной этой плоскости. Такое строение характерно для простейших алкильных карбениевых ионов.

9.7.2. СТАБИЛЬНОСТЬ КАРБОКАТИОНОВ И ЕЕ КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА

9.7.2.а. КАРБОКАТИОНЫ В ГАЗОВОЙ ФАЗЕ

Образование карбокатионов в газовой фазе в результате ионизации RX на ионы R^+ и X^- представляет собой эндотермический процесс, который характеризуется очень высокой положительной энтальпией. Энтальпия ионизации CH_3Cl в газовой фазе определяется из следующего термодинамического цикла:

$$(1)\quad CH_3Cl \longrightarrow \cdot CH_3 + Cl\cdot \qquad \Delta H = +84 \text{ ккал/моль}$$

$$(2)\quad CH_3^{\bullet} \longrightarrow CH_3^{\oplus} + \bar{e} \qquad \Delta H = +226 \text{ ккал/моль}$$

$$(3)\quad Cl^{\bullet} + \bar{e} \longrightarrow Cl^{\ominus} \qquad \Delta H = -83 \text{ ккал/моль}$$

$$CH_3Cl \longrightarrow CH_3^{\oplus} + Cl^{\ominus} \qquad \Delta H = +227 \text{ ккал/моль}$$

Энтальпии процессов стадии (1) и стадии (3) представляют собой табличные значения энергии связи C—Cl в CH_3Cl и сродства к электрону атома хлора. Энтальпия превращения метил-радикала в метил-катион в стадии (2) определяется масс-спектрометрически как потенциал ионизации радикала $R^{\bullet}$, таким же образом могут быть определены энтальпии ионизации самых разнообразных субстратов RX в газовой фазе. В табл. 9.11 приведены данные по ионизации различных RCl в газовой фазе.

Таблица 9.11

Энтальпии ионизации RCl в газовой фазе

$$RCl \longrightarrow R^{\oplus} + Cl^{\ominus}$$

Субстрат	ΔH°, ккал/моль	Субстрат	ΔH°, ккал/моль
CH_3Cl	227	$CH_2{=}CHCH_2Cl$	187
CH_3CH_2Cl	191	$C_6H_5CH_2Cl$	180
$CH_3CH_2CH_2Cl$	187		
$CH_3—CH(Cl)—CH_3$	172	C_6H_5Cl	223
$(CH_3)_3C—Cl$	157		

Для оценки устойчивости карбокатионов на основе ион-циклотронного резонанса разработан метод, позволяющий измерить энергию разрыва связи C—Br в RBr с образованием ионов R^+ и Br^- в газовой фазе с высокой степенью точности (± 2 ккал/моль). Эти данные, приведенные в табл. 9.12, также могут служить мерой относительной устойчивости карбокатионов в газовой фазе.

Таблица 9.12

Энергии гетеролитической диссоциации RBr на R^+ и Br^- в газовой фазе

Катион	$D(R^{\oplus}Br^{\ominus})$, ккал/моль	Катион	$D(R^{\oplus}Br^{\ominus})$, ккал/моль
$CH_3^{\oplus}$	218	$(CH_3)_3C^{\oplus}$	149
$CH_3CH_2^{\oplus}$	182	циклопентил$^{\oplus}$	161
$CH_3\overset{\oplus}{C}HCH_3$	163	$CH_3\overset{\oplus}{C}{=}O$	151

Если не учитывать экзотермический процесс превращения радикала $X^{\bullet}$ из RX в анион X^- по реакции $X^{\bullet} + \bar{e} = X^-$, то теплота образования карбокатиона R^+ в результате одноэлектронного окисления $RX - \bar{e} \rightarrow R^+ + X^{\bullet}$ может быть рассчитана из уравнения $A = I(R^{\bullet}) + D(RX)$, где A — теплота образования карбокатиона R^+; $I(R^{\bullet})$ — потенциал ионизации радикала

$$R^{\bullet} - \bar{e} \rightarrow R^{+};$$

D(RX) — энергия гомолитической диссоциации RX на $R^{\bullet}$ и $X^{\bullet}$. Величины потенциалов ионизации $I(R^{\bullet})$ можно определить непосредственно; зная потенциалы ионизации радикалов $I(R^{\bullet})$ и теплоту образования радикала $R^{\bullet}$, можно рассчитать теплоту образования карбокатионов R^{+}. В табл. 9.13 приведены эти величины для некоторых карбокатионов.

Таблица 9.13

Потенциалы ионизации $I(R^{\cdot})$ радикалов $R^{\cdot}$ ($R^{\cdot} - \bar{e} = R^{+}$) и теплоты образования карбокатионов $R^{\oplus}$

R	$I(R^{\bullet})$, ккал/моль	$\Delta H_{образ}(\overset{+}{R})$, ккал/моль	R	$I(R^{\bullet})$, ккал/моль	$\Delta H_{образ}(\overset{+}{R})$, ккал/моль
CH_3	227	262	$(CH_3)_3C$	157	174
CH_3CH_2	192	221	$CH_2{=}CH$	218	—
$CH_3CH_2CH_2$	187	209	$CH_2{=}CH{-}CH_2$	188	226
$(CH_3)_2CH$	173	192	$C_6H_5CH_2$	179	215

В другом методе карбокатионы генерируют в результате протонирования алкенов, на основании этих данных можно определить сродство карбокатионов к гидрид-иону (табл. 9.14):

$$R^{+} + H^{-} \rightarrow RH + \Delta H^{\circ} \text{ ккал/моль},$$

где ΔH° — сродство R^{+} к гидрид-иону H^{-}.

Таблица 9.14

Сродство карбокатионов к гидрид-иону

R^{+}	$-\Delta H^{\circ}$, ккал/моль	R^{+}	$-\Delta H^{\circ}$, ккал/моль
$CH_3^{\oplus}$	314	$CH_2{=}CH{-}\overset{\oplus}{C}H{-}CH_3$	237
$CH_3CH_2^{\oplus}$	274	$CH_2{=}CH{-}\overset{\oplus}{C}(CH_3)_2$	225
$(CH_3)_2\overset{\oplus}{C}H$	247	$CH_3CH{=}CH{-}\overset{\oplus}{C}H{-}CH_3$	225
$(CH_3)_3C^{\oplus}$	230	$CH_2{=}\overset{\oplus}{C}H$	287
$C_6H_5\overset{\oplus}{C}H_2$	233	$C_6H_5^{\oplus}$	298
$C_6H_5\overset{\oplus}{C}H{-}CH_3$	226	тропилий-катион (цикло-$C_7H_7^{\oplus}$)	223
$C_6H_5\overset{\oplus}{C}(CH_3)_2$	220	циклопропенил-катион (цикло-$C_3H_3^{\oplus}$)	200
$CH_2{=}CH{-}\overset{\oplus}{C}H_2$	256		

Из данных, представленных в табл. 9.11—9.14, следует, что относительная стабильность простых алкильных карбокатионов уменьшается в ряду третичный > вторичный > первичный > > метил. В этом же ряду уменьшается скорость S_N1-реакции в растворе. Аллильный и бензильный катионы по стабильности в газовой фазе примерно соответствуют вторичным и третичным алкильным катионам, тогда как винильный и фенильный катионы по стабильности несколько выше метил-катиона. Среди структурноподобных карбокатионов ионы с более высокой молярной массой более стабильны; например, среди третичных алкил-катионов стабильность возрастает в ряду *трет*-$C_4H_9^+$ < *трет*-$C_5H_{11}^+$ < *трет*-$C_6H_{13}^+$, а среди первичных карбокатионов стабильность растет в ряду $CH_3CH_2^+$ < < $CH_3CH_2CH_2^+$ < $CH_3CH_2CH_2CH_2^+$ < $CH_3CH_2CH_2CH_2{-}CH_2^+$. Более высокая стабильность больших ионов в газовой фазе отражает их способность к дисперсии положительного заряда по большему числу атомов.

9.7.2.6. КАРБОКАТИОНЫ В РАСТВОРАХ

Стабильность карбокатионов в растворе гораздо выше, чем в газовой фазе, поскольку величина ΔH° ионизации резко уменьшается вследствие сольватации как карбокатиона R^+, так и противоиона Z^- в полярной среде. В растворах карбокатион может быть или «свободным», или находиться в виде ионной пары, где он связан с ионом Z^-. Ионные пары образуются в растворителях умеренной полярности и ионизирующей способности. «Свободный» карбокатион, образующийся в сильно ионизирующей среде с очень высокой диэлектрической проницаемостью, на самом деле не свободен, а сольватирован молекулами растворителя.

Простейшие алкил-катионы относятся к числу крайне нестабильных и реакционноспособных частиц, поэтому генерирование их в растворе возможно только в суперкислых средах (SO_2ClF — SbF_5; FSO_3H — SbF_5; FSO_3H — SO_2 — SbF_5), т.е. в растворах, не содержащих никаких потенциальных нуклеофилов и оснований, способных взаимодействовать с карбокатионом. Суперкислоты уже упоминались ранее в главах 3 и 4. Для самой сильной бренстедовской кислоты FSO_3H значение кислотной функции Гаммета H_0 составляет —15, а для смеси FSO_3H и самой сильной кислоты Льюиса SbF_5 $H_0 = -18$. Наиболее подходящими для генерации карбокатионов различных классов оказались системы SO_2FCl — SbF_5 или FSO_3H — SbF_5 — SO_2 (жидк.), позволяющие генерировать карбокатионы в интервале температур от 0 до −120 °С.

Алкильные карбокатионы в суперкислой системе SO_2FCl — SbF_5 генерируют из алкилхлоридов и алкилфторидов, а ионизация спиртов осуществляется в системе FSO_3H — SbF_5 — SO_2 (жидк.):

$$RCl \xrightarrow[SO_2FCl]{SbF_5} R^{\oplus}SbF_5Cl^{\ominus},$$

$$ROH \xrightarrow[SO_2\ (\text{жидк.})]{FSO_3H\ -\ SbF_5} R\overset{\oplus}{O}H_2 \xrightarrow{H^{\oplus}} R^{\oplus} + H_3O^{\oplus}.$$

Некоторые алканы способны к ионизации в суперкислой среде в результате отщепления гидрид-иона с образованием третичного карбокатиона, например:

$$(CH_3)_3CH \xrightarrow{FSO_3H\ -\ SbF_5} (CH_3)_3\overset{\oplus}{C}SbF_5FSO_3^{\ominus} + H_2.$$

Первичные, вторичные и третичные алкилхлориды, алкилфториды и спирты совершенно по-разному ведут себя в суперкислотах. Первичные и вторичные спирты при −110 °C в системах FSO_3H — SbF_5 — SO_2FCl или FSO_3H — SbF_5 — SO_2 протонируются с образованием катиона алкоксония:

$$ROH + H^{\oplus} \xrightarrow[SO_2FCl;\ -110\ ^\circ C]{FSO_3H\ -\ SbF_5} R\overset{\oplus}{O}H_2.$$

Катионы $CH_3OH_2^+$ и $CH_3CH_2OH_2^+$ стабильны при нагревании до +50 °C, они не отщепляют воду с образованием CH_3^+ и $CH_3CH_2^+$, которые вообще не возникают в суперкислых средах. До сих пор не удалось зафиксировать в растворе ни одного первичного катиона RCH_2^+, который можно было идентифицировать с помощью ЯМР при низких температурах. Метил-катион и этил-катион не образуются и при взаимодействии соответственно CH_3F и CH_3CH_2F со SbF_5 в растворе жидкого SO_2. При низких температурах CH_3F метилирует по кислороду оксид серы (IV), тогда как этилфторид образует смесь двух третичных катионов — *трет*-бутил- и *трет*-гексилкатионов:

$$CH_3F + SbF_5 + SO_2 \longrightarrow CH_3\overset{\oplus}{O}{-}S{=}O\ SbF_6^{\ominus};$$

$$CH_3CH_2F \xrightarrow[SO_2\ (\text{жидк.})]{SbF_5} CH_2{=}CH_2 + HSbF_6;$$

$$CH_2{=}CH_2 + CH_3CH_2F \xrightarrow[SO_2\ (\text{жидк.})]{SbF_5} (CH_3)_3C^{\oplus}\ SbF_6^{\ominus}.$$

Метан, этан и пропан в суперкислой среде SbF_5 — FSO_3H также образуют *трет*-бутилкатион. Даже высшие парафины и полиэтилен образуют *трет*-бутилкатион в суперкислотах. Соль $(CH_3)_3C^{\oplus}SbF_6^{\ominus}$ стабильна при температурах ниже −20 °С.

Дальнейшие превращения протонированной формы первичных и вторичных спиртов, за исключением метанола и этанола, зависят от структурных факторов и температуры. Протонированная форма бутанола-2 при −60 °С превращается в *трет*-бутилкатион в результате отщепления воды и последующей очень быстрой перегруппировки вторичного в третичный карбокатион. Протонированный первичный изобутиловый спирт дает *трет*-бутилкатион при более высокой температуре −30 °С, а бутанол-1 превращается в *трет*-бутилкатион только при 0 °С. Во всех этих случаях образуется термодинамически более стабильный третичный карбокатион:

$$(CH_3)_3C{-}OH \xrightarrow[SO_2\ (\text{жидк.})]{FSO_3H\ -\ SbF_5;\ (-60){-}(-110^{\circ}C)} (CH_3)_3\overset{\oplus}{C} + H_3O^{\oplus};$$

$$CH_3{-}\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}H}{-}CH_2CH_3 \xrightarrow[SO_2\ (\text{жидк.});\ -110^{\circ}C]{FSO_3H;\ SbF_5} CH_3{-}\underset{\displaystyle \oplus OH_2}{\underset{|}{C}H}{-}CH_2CH_3 \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[SO_2\ (\text{жидк.});\ -60^{\circ}C]{FSO_3H\ -\ SbF_5} (CH_3)_3C^{\oplus} + H_3O^{\oplus};$$

$$(CH_3)_2CHCH_2OH \xrightarrow[SO_2\ (\text{жидк.});\ -60^{\circ}C]{FSO_3H\ -\ SbF_5} (CH_3)_2CHCH_2\overset{\oplus}{O}H_2 \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[SO_2\ (\text{жидк.});\ -30^{\circ}C]{FSO_3H\ -\ SbF_5} (CH_3)_3C^{\oplus} + H_3O^{\oplus};$$

$$CH_3CH_2CH_2CH_2OH \xrightarrow[SO_2\ (\text{жидк.});\ -60^{\circ}C]{FSO_3H\ -\ SbF_5} CH_3CH_2CH_2CH_2\overset{\oplus}{O}H_2 \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[SO_2\ (\text{жидк.});\ 0^{\circ}C]{FSO_3H\ -\ SbF_5} (CH_3)_3C^{\oplus} + H_3O^{\oplus}.$$

Энтальпия изомеризации вторичного карбокатиона $CH_3\overset{\oplus}{C}HCH_2CH_3$ в третичный $(CH_3)_3C^+$-катион, согласно очень точным калориметрическим измерениям в суперкислотах SO_2FCl — SbF_5, составляет —14,5 ккал/моль. Аналогично из всех изомерных пентанолов в суперкислотах получается *трет*-пентилкатион, а из гексанолов — *трет*-гексилкатион. Третичный 1-метилциклопентилкатион

получается в результате ионизации всех изомерных спиртов и галогенидов:

$X = Cl;\ OH$

Аналогично третичный бицикло[3, 3, 0]октил-катион получается из всех своих бициклических предшественников:

Чрезвычайно низкая нуклеофильность анионов $SbF_6^{\ominus}$; $SbF_5X^{\ominus}$ способствует перегруппировкам менее стабильных карбокатионов в изомерные им более стабильные ионы.

При ионизации вторичных алкилфторидов при −110 °C с помощью ЯМР удалось зафиксировать образование вторичных алкил-катионов, которые при −40 °C нацело изомеризуются в третичные алкил-катионы:

$$CH_3\underset{\displaystyle F}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3 \xrightarrow[SO_2FCl;\ -110^\circ C]{SbF_5} CH_3\overset{\oplus}{C}HCH_2CH_3\ SbF_6^{\ominus} \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[SO_2FCl;\ -40^\circ C]{SbF_5} (CH_3)_3C^{\oplus}SbF_6^{\ominus}.$$

С помощью динамической ЯМР-спектроскопии удалось оценить различие в энергии между различными вторичными и третичными алкильными карбокатионами, которое составляет в суперкислотах 10–15 ккал/моль. Эти данные близки к разности энтальпий образования вторичных и третичных карбокатионов в газовой фазе (табл. 9.10–9.12). Разумно предположить, что разность энтальпии образования первичных и вторичных карбокатионов в суперкислотах также соответствует разности энтальпий образования этих ионов в газовой фазе, т.е. составляет примерно 20 ккал/моль. Таким образом, и в растворах сохраняется та же последовательность в стабильности алкильных катионов, что и в газовой фазе: третичные > вторичные > первичные.

ЯМР-спектроскопия в суперкислых средах позволила идентифицировать и установить строение самых различных карбокатионов: алкильных, циклоалкильных, би- и трициклоалкильных, бензильных, циклопропилметильных и многих других карбокатионов, например:

$$CH_3O-C_6H_4-CH_2OH \xrightarrow[SO_2FCl;\ -78^\circ C]{SbF_5-FSO_3H} CH_3O-C_6H_4-\overset{\oplus}{C}H_2$$

$$(C_3H_5)_2CH-OH \xrightarrow[SO_2;\ -60^\circ C]{FSO_3H;\ SbF_5} (C_3H_5)_2\overset{\oplus}{C}H$$

$$CH_3O-C_6H_4-CH_2CH_2Cl \xrightarrow[SO_2FCl;\ -78^\circ C]{SbF_5} CH_3O{=}C_6H_4^{+}{<}(CH_2)_2$$

$$\text{1-бромадамантан} \xrightarrow[SO_2;\ -60^\circ C]{SbF_5} \text{1-адамантильный катион}$$

1-бромадамантан 1-адамантильный катион

$$\text{2-норборнилхлорид} \xrightarrow[SO_2FCl;\ -150^\circ C]{SbF_5} \text{2-норборнилкатион}$$

2-норборнилкатион
(см. 9.7.4)

Однако и в суперкислой среде не удалось зафиксировать образование незамещенного бензильного катиона $C_6H_5CH_2^+$ и первичного аллильного катиона $CH_2{=}CH{-}CH_2^+$. Согласно расчетным

Таблица 9.15

Значение pK_{R^+} для некоторых карбокатионов в водных растворах кислот при 25 °С

Катион	pK_{R^+}	Катион	pK_{R^+}
$(n\text{-}Me_2NC_6H_4)_3C^+$	9,36		
$(n\text{-}HOC_6H_4)_3C^+$	1,97	$\oplus$, O (катион ксантилия)	−0,84
$(n\text{-}MeOC_6H_4)_3C^+$	0,82		
$(n\text{-}MeOC_6H_4)_2C^+C_6H_5$	−1,24	CH_3, CH_3, CH_3, CH_3, CH_3, $\overset{\oplus}{C}(CH_3)_2$	−12,4
$(n\text{-}MeC_6H_4)_3C^+$	−3,56		
$(C_6H_5)_3C^+$	−6,63	$\oplus$, CH_3	−16,6
$(n\text{-}FC_6H_4)_3C^+$	−6,05		
$(n\text{-}ClC_7H_4)_3C^+$	−7,74	$(\ldots)_3C^{\oplus}$	−2,3
$(n\text{-}NO_2C_6H_4)_3C^+$	−16,27	C_6H_5, C_6H_5, $\oplus$, C_6H_5	+3,1
$(n\text{-}MeOC_6H_4)_2CH^+$	−5,71		
$(n\text{-}MeC_6H_4)_2CH^+$	−10,4	*изо*-C_3H_7, C_3H_7-*изо*, $\oplus$, C_3H_7-*изо*	+7,2
$(C_6H_5)_2CH^+$	−13,3		
$(n\text{-}ClC_6H_4)_2CH^+$	−13,96		
$(n\text{-}BrC_6H_4)_2CH^+$	−14,16	+ (катион тропилия)	+4,7

данным, *n*-метоксибензилкатион на 14 ккал/моль стабильнее самого бензил-катиона, тогда как *пара*-нитробензилкатион на 20 ккал/моль менее стабилен, чем бензил-катион. Триарилметилкатионы Ar_3C^+ и диарилметилкатионы Ar_2C^+H значительно более стабильны по сравнению с замещенными бензильными катионами и тем более с алкил-катионами. Триарилметилкатионы и диарилметилкатионы могут быть генерированы из спиртов уже в серной кислоте и в водной серной кислоте. Это открывает возможность строгой количественной оценки относительной устойчивости этого типа карбокатионов. Наиболее распространенный метод количественной оценки стабильности карбокатионов состоит в изучении ионизации диарил-, триарилкарбинолов и некоторых других спиртов в кислой среде (для 100%-й H_2SO_4 $H_0 = -11,9$):

$$ROH + 2H^{\oplus} \underset{}{\overset{H_2SO_4}{\rightleftarrows}} R^{\oplus} + H_3O^{\oplus}.$$

Стабильность карбокатиона R^+ может быть количественно охарактеризована с помощью параметра pK_{R^+}, определяемого из уравнения

$$pK_{R^+} = H_R + \lg\frac{[R^+]}{[ROH]},$$

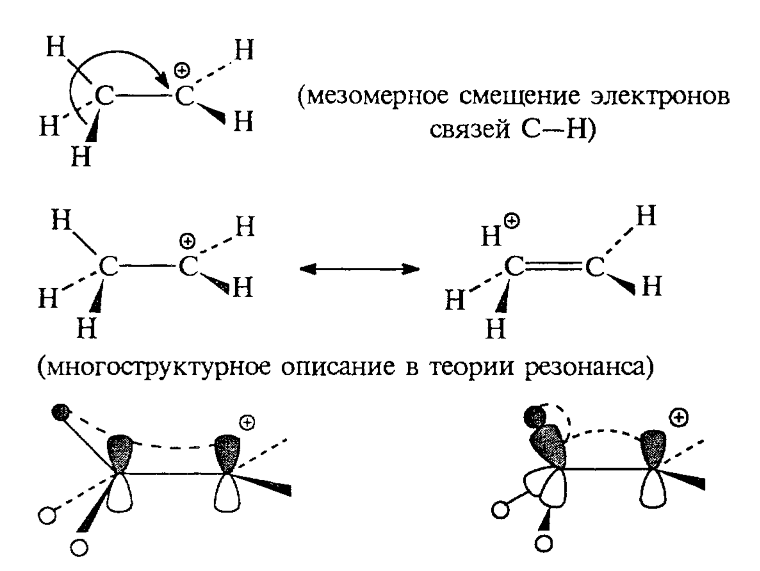
где pK_{R^+} — отрицательная величина логарифма константы равновесия для превращения спирта ROH в карбокатион R^+; H_R — функция кислотности растворителя (обычно смеси H_2SO_4 и H_2O; см. гл. 3). Для того чтобы определить величину pK_{R^+} для катиона R^+, спирт ROH помещают в раствор серной кислоты с известным значением H_R. Концентрацию катиона R^+ и неионизированного спирта ROH определяют, как правило, из спектральных данных, и далее вычисляют величину pK_{R^+}. Таким методом были определены значения pK_{R^+} для многих триарил-, диарил-, трициклопропилметильных и ряда других карбокатионов, результаты приведены в табл. 9.15.

9.7.3. СТРУКТУРНЫЕ ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ СТАБИЛЬНОСТЬ КАРБОКАТИОНОВ

Данные, приведенные в табл. 9.11 — 9.15, позволяют выяснить, какие структурные особенности способствуют стабилизации или дестабилизации карбокатионов. В данном разделе мы рассмотрим структурные факторы, влияющие на устойчивость карбокатионов, не касаясь влияния сольватации, которая, безусловно, является не менее важным фактором, чем структурные особенности.

9.7.3.а. АЛКИЛЬНЫЕ И ЦИКЛОАЛКИЛЬНЫЕ КАТИОНЫ

Как уже неоднократно отмечалось в предыдущих разделах, из простейших алкильных катионов наименее стабилен катион CH_3^+, а наиболее стабильны третичные катионы R_3C^+. Наблюдаемый ряд первичный < вторичный < третичный объясняется гиперконъюгацией и индуктивным эффектом алкильных групп. Гиперконъюгация метильной группы (см. гл. 2) обусловлена взаимодействием метильной группы с вакантной *p*-орбиталью карбокатионного центра. Например, для этильного катиона возможны следующие альтернативные схемы, описывающие гиперконъюгацию:


(мезомерное смещение электронов связей C—H)

(многоструктурное описание в теории резонанса)

(взаимодействие канонической орбитали CH_3-группы с вакантной *p*-орбиталью)

(взаимодействие гибридных орбиталей CH-связей с вакантной *p*-орбиталью)

Увеличение числа метильных групп, связанных с карбокатионным центром, приводит к увеличению стабильности частицы вследствие большей делокализации положительного заряда.

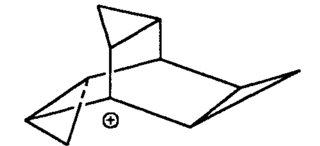
Для такого взаимодействия необходимо, чтобы вакантная орбиталь катиона была *p*-орбиталью. Отсюда следует, что алкильные катионы должны иметь плоскую тригональную структуру. Квантово-химические расчеты, а также ИК- и ЯМР-спектры показывают, что плоская конфигурация алкильных катионов действительно самая выгодная. Согласно расчетам, плоская конфигурация предпочтительна даже для метильного катиона, в котором гиперконъюгация невозможна. Объяснение состоит в том, что шесть валентных электронов плоского катиона CH_3^+ расположены на трех sp^2-гибридных орбиталях атома углерода, и поэтому ближе к ядру, чем в пирамидальном катионе CH_3^+, где они расположены на приблизительно sp^3-гибридных орбиталях, поскольку *s*-характер у sp^2-орбитали больше, чем у sp^3.

Порядок устойчивости простых алкильных катионов можно также объяснить (+*I*)-эффектом алкильных групп, который понижает концентрацию заряда на карбокатионном центре (как правило, заряженная частица тем устойчивее, чем меньше концентрация заряда).

Циклоалкильные катионы, содержащие 5-, 7- или 8-членные циклы, стабильнее соответствующих ациклических аналогов. Этим, в частности, объясняется тот факт , что равновесие

$$c\text{-}C_5H_8^{\oplus}\text{–}CH_2CH_2CH_2\text{–}CH(CH_3)\text{–}CH_3 \rightleftarrows c\text{-}C_5H_9\text{–}CH_2CH_2CH_2\text{–}\overset{\oplus}{C}(CH_3)\text{–}CH_3$$

в суперкислотах сдвинуто влево. Образование карбокатионного центра в голове моста мостиковых систем происходит с большим трудом, так как в этом случае три связи углерода не могут лежать в одной плоскости. Тем не менее 1-адамантил-катион легко образуется в суперкислой среде (см.предыдущий раздел). Считается, что в 1-адамантильном мостиковом катионе катионный центр может быть почти плоским, несмотря на то что положительный заряд локализован в голове моста. Другим примером является 1-*трис*-гомобаррелильный катион, полученный при −78 °C в суперкислой среде. В данном случае неустойчивость положения карбокатионного центра в голове моста компенсируется увеличением устойчивости за счет сопряжения с тремя циклопропильными группами (см. 9.7.4.в):



1-*трис*-гомобаррелильный катион

Важным фактором, стабилизирующим алкильный карбокатион, является наличие в положении, соседнем с карбокатионным центром, гетероатома с неподеленной электронной парой кислорода, азота или галогена. Например, метоксиметильный катион можно получить в виде устойчивого твердого вещества $CH_3OCH_2^+SbF_6^-$. Стабильность подобных ионов обусловлена перекрыванием вакантной *p*-орбитали с орбиталью неподеленной пары:

C—X (X = OR, NR_2, Hal и т.д.) .

По той же причине относительно стабильны и ацильные катионы RCO^+. Ацетильный катион CH_3CO^+ устойчив почти так же, как *трет*-бутильный (табл. 9.12):

$$R-\overset{+}{C}=\ddot{O} \quad , \text{ т.е. } (R-\overset{\oplus}{C}=\ddot{O}) .$$

9.7.3.6. АЛЛИЛЬНЫЙ, БЕНЗИЛЬНЫЙ И ПОЛИАРИЛМЕТИЛЬНЫЕ КАТИОНЫ

Если положительно заряженный атом углерода находится в сопряжении с двойной С=С-связью, устойчивость катиона повышается вследствие увеличения делокализации положительного заряда. В аллильном катионе заряд принадлежит двум крайним атомам, поэтому атака нуклеофила равновероятна по обоим крайним положениям:

Nu: → +1/2 ... +1/2 ← :Nu

Молекулярно-орбитальное описание аллильного катиона, данное в гл. 2, показывает, что плотность НСМО на центральном атоме углерода равна нулю, вследствие чего нуклеофил никогда не атакует центральный атом аллильного катиона.

Устойчивые аллильные катионы получают в концентрированной серной кислоте при растворении в ней 1,3-диенов; например, 1,3-диметил-1,3-циклопентадиен в этих условиях образует катион, полностью симметричная структура которого доказана спектрами ЯМР:

$$\xrightarrow{H_2SO_4}$$

Дивинилметильный катион более устойчив, чем аллильные. Важным примером таких катионов являются арениевые ионы, играющие роль ключевых интермедиатов в электрофильном аро-

матическом замещении (см. гл. 13). Тривинилметильные катионы устойчивы лишь при низких температурах во фторсульфоновой кислоте:

$(CH_2{=}CH)_2CH^+$ $(CH_2{=}CH)_3C^+$

Бензильные катионы аналогично аллильным стабилизированы за счет делокализиции заряда по цепи сопряжения:

или

Такие катионы относительно устойчивы в виде солей с SbF_6^- в суперкислотах. Еще более устойчивы диарил- и триарилметильные катионы. Давно известно, что трифенилхлорметан ионизируется до ионных пар и частично до свободных ионов во многих растворителях, не обладающих нуклеофильными свойствами, например в жидком SO_2 без добавления SbF_5 или FSO_3H:

$$Ph_3CCl \rightleftharpoons Ph_3C^{\oplus} + Cl^{\ominus}.$$

Для триарилметилкатионов Ar_3C^+ три связи центрального атома углерода лежат в одной плоскости, а три бензольных кольца расположены под углом 54 ° друг к другу, что придает катиону форму пропеллера. Поворот ароматических колец относительно друг друга возникает из-за отталкивания между атомами водорода в *орто*-положении. Триарилметильные карбокатионы обладают относительно высокой стабильностью вследствие делокализации положительного заряда по трем бензольным кольцам за счет эффекта *p*-π-сопряжения.

В табл. 9.15 приведены значения pK_{R^+} для ряда относительно устойчивых карбокатионов ди- и триарилметильного ряда. Легко заметить, что электронодонорные заместители (OR; OH; NR_2), обладающие $+M$-эффектом, увеличивают стабильность карбокатионов. С другой стороны, электроноакцепторные заместители CN; NO_2 и другие, обладающие $-M$- и $-I$-эффектом, понижают устойчивость карбокатионов, что отражается в особенно низких экспериментальных значениях pK_{R^+}. Трифенилметильный катион и трифенилкарбинол находятся в равновесии в равной концентрации в 50%-й водной серной кислоте. Для 4,4′,4″-триметокситрифенилметильного катиона и 4,4′,4″-тринитротрифенилметильного катиона равенство концентраций $R^{\oplus}$ и ROH достигается соответственно в 2%-й и 88%-й водной серной кислоте. Диарилметильные катионы на 6–7 единиц pK_{R^+} менее устойчивы, чем триарилметильные, что отражает кумулятивный эффект арильных групп на стабильность карбокатионов. К сожалению, бензильные катионы не настолько устойчивы в равновесии с исходными бензиловыми спиртами, чтобы можно было точно и надежно определить для них значения pK_{R^+}. Помимо триарилметильных и диарилметильных катионов с помощью величин pK_{R^+} может быть оценена устойчивость трициклопропилметильных, триарил- и триалкилциклопропенильных карбокатионов. В табл. 9.14 включены также величины pK_{R^+} для катионов тропилия и циклопропенилия, обладающих свойствами типичных ароматических систем (гл. 12).

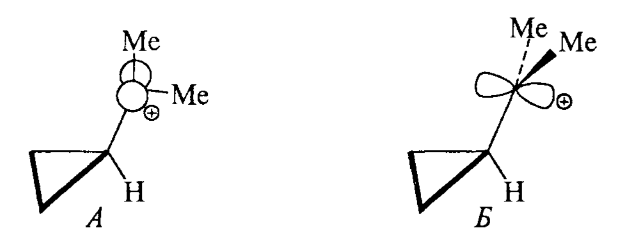
9.7.3.в. ЦИКЛОПРОПИЛМЕТИЛЬНЫЕ КАТИОНЫ

Циклопропилметильный катион устойчивее бензильного, *бис*-(циклопропил)метильный катион устойчивее дифенилметильного, а *трис*-циклопропилметильный катион устойчивее трифенилметильного (см. табл. 9.14). Таким образом, циклопропильная группа сильнее стабилизирует карбокатион, чем фенильная.

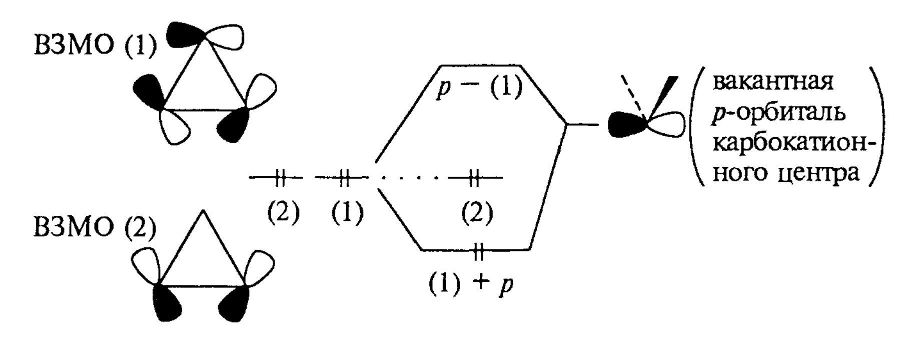
Особая устойчивость циклопропилметильных катионов может быть объяснена в рамках теории молекулярных орбиталей следующим образом. Рассмотрим циклопропилдиметилметильный катион, который легко получается при растворении в 96%-й H_2SO_4 и поэтому детально исследован:

$$\text{c-C}_3\text{H}_5\text{–C(CH}_3)_2\text{–OH} \xrightarrow{H_2SO_4} \text{c-C}_3\text{H}_5\text{–C}^{\oplus}(\text{CH}_3)_2 + H_3O^+.$$

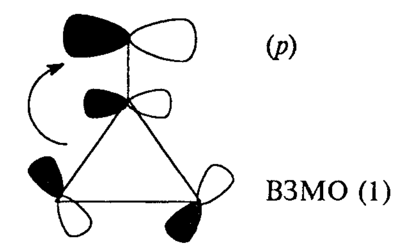
Спектры ЯМР и другие данные показывают, что этот катион более стабилен в конформации *А*, чем в конформации *Б*, т.е. вакантная *р*-орбиталь располагается параллельно плоскости трехчленного цикла:



Барьер вращения между конформациями *А* и *Б* очень велик и составляет 14 ккал/моль. Это объясняется тем, что в конформации *А* вакантная орбиталь очень сильно взаимодействует с одной из двух вырожденных ВЗМО циклопропанового кольца, а именно с той орбиталью ВЗМО (1), которая не имеет нулевого вклада от одного из атомов углерода (молекулярные орбитали циклопропана рассматривались в гл. 2):



В результате происходит значительный перенос заряда от циклопропановой группы к карбокатионному центру, что можно пояснить следующей формулой:



Такой эффект, во-первых, стабилизирует конформацию *А* и, во-вторых, делает циклопропилметильный катион достаточно ста-

бильным. Он характерен только для циклопропильных групп и исчезает уже при переходе к циклобутилметильным производным.

Вследствие взаимодействия с вакантной *p*-орбиталью циклопропильная группа аналогично фенильной и винильной может проявлять эффект участия соседней группы в S_N-реакциях.

9.7.3.г. ВИНИЛЬНЫЙ И ФЕНИЛЬНЫЙ КАТИОНЫ

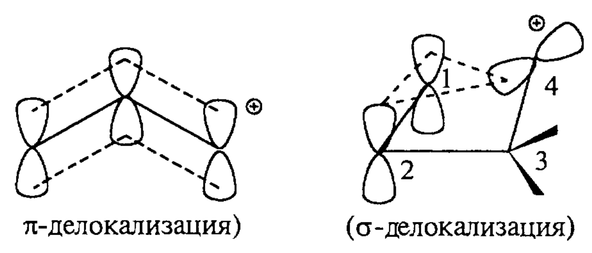
Эти катионы малостабильны, поскольку орбиталь, несущая положительный заряд, ортогональна π-системам и не может с ними взаимодействовать (гл. 6). Поэтому неудивительно, что ни винильный, ни фенильный катионы до настоящего времени в растворах суперкислот в виде устойчивых частиц не идентифицированы.

Считается, что винильные катионы имеют линейную структуру, а не тригональную:

Этим, в частности, объясняется более высокая стабильность арилвинильных катионов, выражающаяся в том, что соединения типа $R_2C{=}C(Z)Ar$ могут реагировать по механизму S_N1.

9.7.4. НЕКЛАССИЧЕСКИЕ КАРБОКАТИОНЫ

Неклассическим карбокатионом называется положительно заряженная частица, в которой делокализация положительного заряда осуществляется с помощью многоцентровых молекулярных орбиталей, образованных перекрыванием атомных орбиталей по σ-типу. Например, аллильный катион $CH_2{=}CHCH_2^+$ является классическим, тогда как гомоаллильный катион $CH_2{=}CH{-}CH_2CH_2^+$ в конформации, в которой вакантная *p*-орбиталь может перекрываться с π-орбиталью, рассматривается как неклассический:

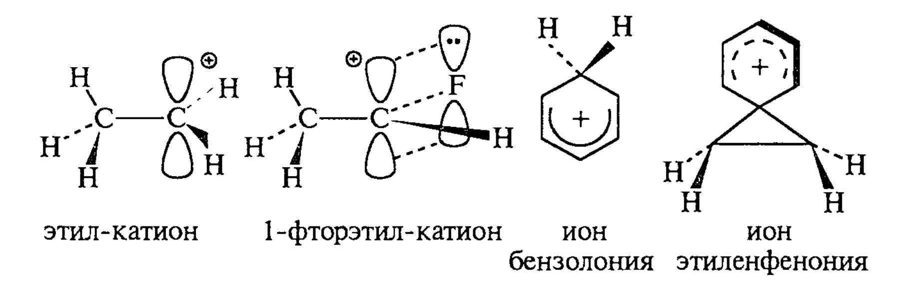


π-делокализация) (σ-делокализация)

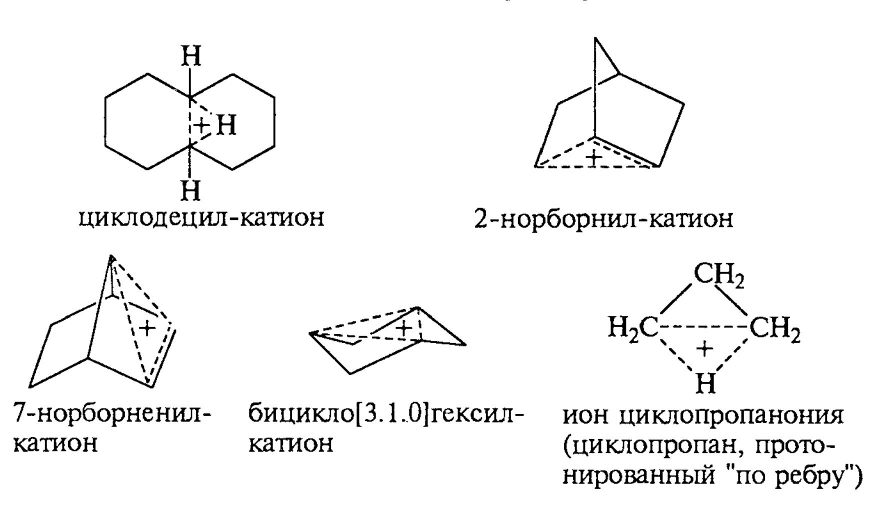
В аллильном катионе три взаимодействующие p-АО перекрываются по π-типу, образуя делокализованные π-системы, тогда как в гомоаллильном катионе осуществляется перекрывание σ-типа, поскольку вакантная p-орбиталь на С(4) взаимодействует с p-орбиталями на С(1) и С(2) лишь одной своей долей. Наличие π-связи между С(1) и С(2) принципиально неважно, так как вакантная орбиталь локализована лишь с одной стороны плоскости двойной связи, что обусловливает различие в симметрии между аллильным и гомоаллильным ионами. Аллильный катион имеет π-симметрию, тогда как гомоаллильный — σ-симметрию. На схеме 9.5 приведены примеры классических и неклассических структур карбокатионов.

Схема 9.5

Классические структуры



Неклассические структуры



В формулах неклассических ионов пунктирными линиями обозначают многоцентровые (обычно трехцентровые связи), а сплошными линиями — нормальные классические двухэлектронные σ-связи.

Неклассические катионы можно генерировать в сольволитических реакциях путем отщепления уходящей группы с участием или соседней π-связи (π-путь), или соседней σ-связи (σ-путь), например:

σ–путь → неклассический катион ← π–путь

Однако сам факт участия соседней группы не обязательно указывает на образование неклассического иона, так как анхимерное содействие может приводить и к классическому катиону:

(классический катион)

Доказать образование неклассического иона чрезвычайно трудно, так как всегда существует альтернативное объяснение экспериментальных данных не через неклассический карбокатион, а через очень быстрое равновесие между двумя классическими структурами:

быстрое равновесие

При быстром переходе группы R от C(1) к C(2) и наоборот свойства этих атомов углерода усредняются, и получается картина, неотличимая от той, которая наблюдалась бы в случае неклассического иона. В очень быстрой равновесной изомеризации классических структур ион с неклассической структурой может являться или очень короткоживущим интермедиатом, или переходным

состоянием. Подобные переходные состояния характерны для ряда внутримолекулярных перегруппировок, которые рассматриваются в гл. 26 (ч. 3).

Из-за этих и других трудностей существование неклассических ионов, приведенных на схеме 9.5, нельзя считать полностью установленным. Наиболее веские доказательства в пользу неклассического строения получены для 2-норборнил-катиона. Эти доказательства, основанные на низкотемпературной ЯМР-спектроскопии в суперкислых средах, подробно рассмотрены в гл. 26 (ч. 3).

Глава 10

РЕАКЦИИ ЭЛИМИНИРОВАНИЯ

10.1. КЛАССИФИКАЦИЯ РЕАКЦИЙ ЭЛИМИНИРОВАНИЯ

Реакции *элиминирования* (отщепления) можно классифицировать в соответствии с относительным расположением атомов углерода, от которых происходит отщепление двух атомов или групп. Если оба отщепляющих фрагмента связаны с одним и тем же атомом углерода, такой процесс называется α-элиминированием. В результате *α-элиминирования* образуется незаряженная электронодефицитная частица с двухкоординированным углеродом, известная под названием карбен:

$$R_1{-}\overset{\displaystyle R^2}{\underset{\displaystyle H}{C}}{-}X \longrightarrow \underset{\text{карбен}}{R^1{-}\overset{\displaystyle R^2}{C}\!:} + HX\,.$$

Реакции α-элиминнированния с образованием карбенов подробно рассматриваются в гл. 5 (ч.3). Если два отщепляющихся атома или группы атомов связаны с соседними (вицинальными) атомами углерода, такой процесс называется *β-элиминированием*. В результате β-элиминирования образуется π-связь:

$$R^1{-}\overset{\displaystyle H}{\underset{\displaystyle H}{C}}{-}\overset{\displaystyle H}{\underset{\displaystyle X}{C}}{-}R^2 \longrightarrow R^1CH{=}CHR^2 + HX\,.$$

Реакции элиминирования групп, отделенных друг от друга одним, двумя и большим числом атомов углерода, носят названия соответственно γ-, δ- и т.д. элиминирования. Продуктами элиминирования в этих случаях являются циклические соединения — производные циклопропана, циклобутана и т.д.

$$\underset{\gamma\text{-элиминирование}}{X{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}Y} \longrightarrow \text{цикло-}(CH_2)_3 + XY\,.$$

Для того, чтобы произошло замыкание цикла, молекула должна принять строго определенную конформацию, т.е. должно быть ограничено вращение вокруг нескольких углерод-углуродных связей. Это приводит к возрастанию энергии активации циклизации $\Delta G^{\neq} = \Delta H^{\neq} - T\Delta S^{\neq}$ за счет понижения энтропии активации $\Delta S^{\neq}$. Для β-элиминирования необходимо ограничить вращение только вокруг одной C–C-связи. Следовательно, β-элиминирование в принципе должно осуществляться легче по сравнению с про-

цессами отщепления, приводящими к образованию цикла. Циклообразование становится конкурентноспособным только тогда, когда у γ-, δ- или более отдаленного атома углерода находится сильная электроноакцептораня группа CN, COOH, NO_2 и др., например:

$$ClCH_2CH_2CH_2CN \xrightarrow[\text{эфир}]{NaNH_2} \triangleright\!\!-CN + NaCl + NH_3\ ;$$

(67%)

$$ClCH_2CH_2CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2CH_2CH_2Cl \xrightarrow[H_2O,\ 50\ ^\circ C]{2NaOH} \triangleright\!\!-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\!\!\triangleleft +$$

(52%)

$$+\ 2NaCl + 2H_2O\ ;$$

$$BrCH_2CH_2CH_2Br \xrightarrow[C_2H_5OH]{Zn;\ 80\ ^\circ C} \triangledown + ZnBr_2\ .$$

(70%)

В этой главе будут рассмотрены реакции β-элиминирования, которые приводят к образованию алкенов.

10.2. МЕХАНИЗМ β-ЭЛИМИНИРОВАНИЯ

Для реакции β-элиминирования возможны три механизма, различающиеся последовательностью отщепления протона и уходящей группы X: *E*1, *E*1*cB* и *E*2.

10.2.1. *E*1-ЭЛИМИНИРОВАНИЕ

В механизме *E*1 (элиминирование мономолекулярное) стадией, определяющей скорость всего процесса, является ионизация субстрата с образованием карбокатиона, который стабилизируется в результате отщепления протона от β-улеродного атома в быстрой стадии, не влияющей на скорость реакции (Sol — растворитель):

$$R^1CH_2\underset{\underset{X}{|}}{C}HR^2 \underset{}{\overset{\text{медленно}}{\rightleftarrows}} R^1CH_2\overset{\oplus}{C}HR^2X^{\ominus} \xrightarrow[SolOH]{\text{быстро}}$$

$$\longrightarrow R^1CH{=}CHR^2 + H_2\overset{\oplus}{O}Sol + X^{\ominus}.$$

Первая стадия мономолекулярного элиминирования $E1$ идентична определяющей скорость стадии реакции мономолекулярного нуклеофильного замещения S_N1 (гл. 9). Поэтому оба типа реакций, и $E1$ и S_N1, описываются одним и тем же кинетическим уравнением $v = k_1[RX]$, где скорость реакции не зависит ни от концентрации, ни от природы основания, отщепляющего протон во второй, быстрой стадии $E1$-процесса. Фактически карбокатион, образующийся в результате ионизации субстрата, участвует в двух параллельных, конкурирующих реакциях: присоединения нуклеофильного агента к карбокатионному центру (S_N1) и отщепления протона от β-углеродного атома при действии того же основания ($E1$). В подавляющем большинстве случаев роль нуклеофильного агента при S_N1-механизме и основания при $E1$-механизме выполняет растворитель. В конкурирущих S_N1- и $E1$-реакциях доля продукта сольволиза оказывается значительно выше, чем алкена, образующегося в результате мономолекулярного элиминирования, например:

$$(CH_3)_3CCl \xrightarrow[S_N1]{80\%\ EtOH-20\%\ H_2O;} \underset{(83\%)}{(CH_3)_3C-OH} + HCl$$

$$(CH_3)_3CCl \xrightarrow[E1]{80\%\ EtOH-20\%\ H_2O;} \underset{(17\%)}{(CH_3)_2C=CH_2} + H_3O^{\oplus} + Cl^{\ominus}$$

$$CH_3CH_2-C(CH_3)_2-Cl \xrightarrow[S_N1]{C_2H_5OH;\ 40°C} \underset{(64\%)}{CH_3CH_2-C(CH_3)_2-OCH_2CH_3} + HCl$$

$$CH_3CH_2-C(CH_3)_2-Cl \xrightarrow[E1]{C_2H_5OH;\ 40°C} \underset{(30\%)}{CH_3CH=C(CH_3)_2} + \underset{(6\%)}{CH_3CH_2-C(CH_3)=CH_2}$$

При сравнении родственных реакций для двух соединений, отличающихся только уходящей группой X, очевидно, что скорости их должны быть различны, поскольку скорости реакция S_N1 и $E1$ определяются стадией ионизации связи C–X. Однако после образования карбокатион в обоих случаях претепевает одно и то же превращение, так как природа уходящей группы не влияет на вторую стадию процесса. Это означает, что в идеальном случае соотношение продуктов реакций $S_N1/E1$ должно быть одинаковым и не зависеть от природы уходящей группы (гл. 9).

Действительно, при сольволизе в 80%-м водном этаноле при 65 °С *трет*-бутилхлорида и $(CH_3)_3C{-}S^+(CH_3)_2$ получают *трет*-бутиловый спирт и изобутилен в одном и том же соотношении, хотя скорости реакций сильно отличаются:

$$(CH_3)_3CCl \xrightarrow[\text{65°C, 4:1}]{\text{спирт—вода;}} (CH_3)_3C{-}OH\ (64\%) \xleftarrow[\text{65°C, 4:1}]{\text{спирт—вода;}} (CH_3)_3C\overset{\oplus}{S}(CH_3)_2$$

$$(CH_3)_3CCl \xrightarrow[\text{65°C, 4:1}]{\text{спирт—вода;}} (CH_3)_2C{=}CH_2\ (36\%) \xleftarrow[\text{65°C, 4:1}]{\text{спирт—вода;}} (CH_3)_3C\overset{\oplus}{S}(CH_3)_2$$

Разумеется, такой результат наблюдается только для процессов с участием «свободного» карбокатиона; для S_N1- и $E1$-реакций с участием ионных пар соотношение продуктов сольволиза и элиминирования зависит от природы уходящей группы. Так, например, при сольволизе $(CH_3)_3CX$ в менее полярном, чем вода, растворителе — этаноле — доля $E1$-элиминирования резко возрастает и изменяется в ряду $Cl > Br > S^+(CH_3)_2$.

Для $E1$-элиминирования, так же как и для других процессов с образованием карбокатиона в качестве интермедиата, характерны перегруппировки, включающие анионотропную 1,2-миграцию гидрид-иона или алкильной группы. В качестве примера можно привести кислотно-катализируемую дегидратацию 3-метилбутанола-2 в 80%-й серной кислоте:

$$CH_3{-}CH(CH_3){-}CH(OH){-}CH_3 \underset{}{\overset{H^\oplus,\ \text{быстро}}{\rightleftarrows}} CH_3{-}CH(CH_3){-}CH(\overset{\oplus}{O}H_2){-}CH_3 \overset{\text{медленно}}{\rightleftarrows} CH_3{-}C(H_a)(CH_3){-}\overset{\oplus}{C}H{-}CH_2{-}H_б$$

вторичный карбокатион

1,2H-сдвиг: $\rightarrow\ H_x{-}CH_2{-}\overset{\oplus}{C}(CH_3){-}CH(H_y){-}CH_3$ — третичный карбокатион

$-H_a^\oplus$: $(CH_3)_2C{=}CH{-}CH_3$

$-H_б^\oplus$: $CH_3{-}CH(CH_3){-}CH{=}CH_2$

третичный карбокатион $\xrightarrow{-H_y^\oplus}$ $(CH_3)_2C{=}CH{-}CH_3$

третичный карбокатион $\xrightarrow{-H_x^\oplus}$ $CH_2{=}C(CH_3){-}CH_2CH_3$

Примером скелетной изомеризации карбокатиона в *E*1-элиминировании может служить дегидратация 3,3-диметилбутанола-2:

$$CH_3-\overset{CH_3}{\underset{CH_3}{C}}-\underset{OH}{C}-CH_3 \xrightarrow[100\ ^\circ C]{85\%\text{-я } H_3PO_4} \underset{(80\%)}{(CH_3)_2C{=}C(CH_3)_2} + \underset{(20\%)}{CH_2{=}\overset{CH_3}{C}-\overset{CH_3}{CH}-CH_3}$$

$$(CH_3)_3C-\underset{OH}{CH}-CH_3 + H^{\oplus} \underset{}{\overset{\text{быстро}}{\rightleftarrows}} (CH_3)_3-\underset{H\overset{\oplus}{O}H}{CH}-CH_3 \overset{\text{медленно}}{\rightleftarrows}$$

$$\rightleftarrows CH_3-\overset{CH_3}{\underset{CH_3}{C}}-\overset{\oplus}{C}-CH_3 \xrightarrow{1,2\text{-сдвиг } CH_3} CH_3-\overset{\oplus}{\underset{CH_2-H_b}{C}}-\overset{CH_3}{CH_a}-CH_3$$

третичный карбокатион

$$\underset{(80\%)}{(CH_3)_2C{=}C(CH_3)_2} \xleftarrow{-H_a^{\oplus}} \quad \xrightarrow{-H_b^{\oplus}} \underset{(20\%)}{CH_2{=}\underset{CH_3}{C}-\overset{CH_3}{CH}-CH_3}$$

Общим правилом для *E*1-элиминирования является преимущественное образование наиболее замещенных при двойной связи алкенов, т.е. алкенов, содержащих максимально возможное число алкильных групп при С=С-связи, например:

$$\text{транс-2-метилциклогексанол} \xrightarrow[160-170\ ^\circ C]{85\%\text{-я } H_3PO_4} \text{1-метилциклогексен} + \text{3-метилциклогексен} \quad (79-84\%)$$

транс- 5 : 1

$$CH_3CH_2-\underset{OH}{\overset{CH_3}{C}}-CH_3 \xrightarrow[90\ ^\circ C]{45\%\text{-я } H_2SO_4} \underset{(86\%)}{CH_3CH{=}C(CH_3)_2} + \underset{(14\%)}{CH_3CH_2-\overset{CH_3}{C}{=}CH_2}$$

В механизме *E*1 уходящая группа отделяется до того, как происходит отщепление протона из карбокатиона. Поэтому направление образования двойной связи определяется относительной устойчивостью двух или трех возможных алкенов. Из данных по

теплотам гидрирования (гл. 5) и теплотам сгорания следует, что с ростом числа алкильных заместителей возрастает и термодинамическая стабильность алкена. Таким образом, при *E*1-элиминировании преимущественно, но не исключительно образуется наиболее замещенный при двойной связи и, следовательно, наиболее стабильный алкен. Эта закономерность была экспериментально обнаружена русским ученым А.М.Зайцевым (1875) и носит название *правила Зайцева*, которое эмпиричеки предсказывает направление элиминирования не только при *E*1-, но часто и при *E*2-механизме элиминирования. Оно не выполняется в тех случаях, когда наименее замещенный алкен оказывается по стерическим причинам более устойчивым. Например, при *E*1-элиминировании из 1,2-дифенил-2-хлорпропана $C_6H_5C(CH_3)Cl-CH_2C_6H_5$ получается 60% $CH_2{=}C(C_6H_5)CH_2C_6H_5$, несмотря на то, что в продукте элиминирования, по Зайцеву, $C_6H_5C(CH_3){=}CHC_6H_5$ двойная связь сопряжена с двумя бензольными кольцами.

Элиминирование протона из карбокатиона не отличается стереоселективностью. Протон отщепляется от β-углеродного атома как из *син*-, так и из *анти*-положения. Поэтому реакции *E*1 нестереоселективны. Мономолекулярное отщепление HCl от ментилхлорида дает смесь обоих изомерных алкенов в соотношении примерно 1 : 2:

$$\longrightarrow CH_3\text{–}\langle 1\ 4\rangle\text{–}CH(CH_3)_2 \ (32\%) + CH_3\text{–}\langle 1\ 4\rangle\text{–}CH(CH_3)_2 \ (68\%)$$

В отличие от этого *E*2-элиминирование HCl из ментилхлорида (см. следующий раздел) протекает строго стереоспецифично, как *анти*-диаксиальное отщепление протона и хлорид-иона с образованием только одного ментена с двойной связью в положении C(2)–C(3). Другим еще более наглядным примером нестереоселективности реакций, протекающих по *E*1-механизму, может служить сольволиз

3-хлор-3метилгексана в метаноле. В этой реакции образуется шесть различных продуктов, пять из которых представляют собой изомерные алкены:

$$CH_3CH_2CH_2-\overset{\displaystyle CH_3}{\underset{\displaystyle Cl}{C}}-CH_2CH_3 \xrightarrow[CH_3OH]{60\ ^\circ C} CH_3CH_2CH_2\overset{\displaystyle CH_3}{\underset{\displaystyle OCH_3}{C}}-CH_2CH_3 +$$

$$+ \ (CH_3)(CH_3CH_2CH_2)C{=}C(H)(CH_3) \ + \ (CH_3)(CH_3CH_2CH_2)C{=}C(CH_3)(H) \ +$$

$$+ \ (CH_3CH_2)(H)C{=}C(CH_3)(CH_2CH_3) \ + \ (H)(CH_3CH_2)C{=}C(CH_3)(CH_2CH_3) \ +$$

$$+ \ CH_3CH_2CH_2\underset{\displaystyle CH_2CH_3}{C}{=}CH_2 \, .$$

Поэтому неудивительно, что реакции *E*1-элиминирования не играют заметной роли в органическом синтезе. Например, для получения алкенов и алкинов предпочтение следует отдать процессам *E*2-элиминирования.

10.2.2. *E*1*cB*-МЕХАНИЗМ ЭЛИМИНИРОВАНИЯ

Механизм *E*1*cB*, также как механизм *E*1, включает две стадии, но в обратной последовательности. *Отщепление* протона предшествует отрыву уходящей группы:

$$\overset{\ominus}{B}\!: + R^1\underset{\displaystyle Y}{CH}-\underset{\displaystyle X}{C}HR^2 \rightleftarrows R^1\underset{\displaystyle Y}{\overset{\ominus}{C}}-\underset{\displaystyle X}{C}HR^2 + BH \longrightarrow R^1\underset{\displaystyle Y}{C}{=}CHR^2 + X\overset{\ominus}{:}\, .$$

Этот двустадийный механизм является карбанионным, поскольку интермедиатом служит карбанион, а символ *E*1*cB* указывает на то, что уходящая группа отщепляется от сопряженного субстрату основания. Механизм *E*1*cB* описывается кинетическим уравнением второго порядка с первым порядком по основанию B^- и по субстрату: $v = k$[субстрат]$[B^-]$. Тем не менее реакция является мономолекулярной, поскольку в стадии, лимитирующей скорость, участвует одна частица.

Реакции, протекающие по *E*1*cB*-механизму, ограничены такими субстратами, которые содержат электроноакцепторные заместители при β-углеродном атоме, стабилизирующие промежуточно образующийся карбанион. Этот механизм наиболее вероятен в том случае, когда уходящая группа находится в β-положении к карбонильной, циано-, нитро- или сульфонильной группе, способным стабилизировать отрицательный заряд на атоме углерода в карбонионе, образующемся при отщеплении протона из

$R^2CH(X){-}\underset{\displaystyle R^1}{\underset{|}{CH}}{-}Y$, где Y=C(O)R; CN; NO_2; SO_2R; COOR, а X — уходящая группа.

С другой стороны, *E*1*cB*-механизм следует ожидать для субстратов, содержащих сильную электроноакцепторную уходящую группу: F, $N^+(CH_3)_3$; OSO_2CF_3 и др. Тот же самый механизм должен быть характерен для пентагалогенэтанов типа $CHCl_2CF_3$ и подобных полигалогеналканов, содержащих достаточно «подвижный» атом водорода, при отщеплении которого образуется относительно стабильный карбанион:

$$CHCl_2CF_3 \underset{}{\overset{OH^{\ominus},\ \text{быстро}}{\rightleftarrows}} \overset{\ominus}{C}Cl_2CF_3 \xrightarrow[\text{медленно}]{-F^{\ominus}} CCl_2 = CF_2 + F^{\ominus}.$$

Для обычных алкилгалогенидов и алкилсульфонатов *E*1*cB*-механизм не реализуется. Наиболее простым, но, к сожалению, не универсальным тестом на механизм *E*1*cB*, позволяющим отличить его от *E*2-механизма, является метод меченых атомов. Первая стадия карбанионного *E*1*cB*-механизма заключается в обратимом, катализируемом основанием обмене протона между субстратом и средой. Если растворитель содержит дейтерий в гидроксильной группе, регенирируемое исходное соединение также должно содержать дейтерий, например:

$$CCl_2{=}CHCl + OD^{\ominus} \rightleftarrows CCl{=}\overset{\ominus}{C}Cl\,(\text{—}Cl) \longrightarrow CCl{\equiv}CCl + Cl^{\ominus},$$

$$\downarrow OD^{\ominus}$$

$$CCl_2{=}\overset{\ominus}{\ddot{C}}Cl \underset{OD^{\ominus}}{\overset{D_2O}{\rightleftarrows}} CCl_2{=}CDCl.$$

$$DCCl_2{-}CF_3 \underset{}{\overset{OH^{\ominus},\, H_2O}{\rightleftharpoons}} Cl\overset{\ominus}{\ddot{C}}(Cl){-}CF_2{-}F \longrightarrow Cl_2C{=}CF_2 + F^{\ominus}.$$

$$DCCl_2{-}CF_3 \xrightarrow{OH^{\ominus}} Cl_2\overset{\ominus}{\ddot{C}}{-}CF_3 \underset{OH^{\ominus}}{\overset{H_2O}{\rightleftharpoons}} Cl_2C(H){-}CF_3.$$

В обоих случаях наличие электроноакцепторных атомов галогена повышает кислотность C—H-связи и стабильность образующихся карбанионов (см. гл.3, ч.1). Однако в других случаях, например при *E*1*cB*-элиминировании из субстратов типа $Z{-}C_6H_4CH_2CH_2{-}X$ не наблюдается изотопного обмена протия на дейтерий, т.е. изотопный обмен имеет место далеко не во всех случаях карбанионного механизма. Изотопный обмен отсутствует в том случае, когда первая стадия отщепления протона становится самой медленной, а образование продукта происходит быстрее, чем возврат карбаниона в исходное соединение. В этом случае первая стадия становится по существу необратимой.

Направление элиминирования при *E*1*cB*-механизме определяется прежде всего кинетической кислотностью C—H-связей, которая в свою очередь определяется индуктивным и мезомерным эффектами ближайших заместителей в α-положении. В главе 3 уже было отмечено, что алкильные группы уменьшают кислотность C—H-связи вторичного и третичного атомов углерода. Это обусловлено дестабилизацией карбаниона алкильными заместителями, вследствие чего относительная стабильность карбанионов изменяется в ряду первичный > вторичный > третичный, который полностью обратен ряду стабильности карбокатионов. Из этого следует, что кислотность концевой CH_3-группы должна быть выше, чем кислотность внутренних вторичных CH_2 и третичных C—H-связей. Таким образом, при карбанионном *E*1*cB*-механизме элиминирования следует ожидать образования наименее замещенного терминального олефина.

Пространственные препятствия также способствуют отщеплению протона от первичного, а не вторичного и тем более третичного атома углерода. Это имеет особое значение для пространственно затрудненных оснований, таких, как $(CH_3)_3CO^-K^+$; $(C_2H_5)_3CO^-K^+$; (*изо*-$C_3H_7)_2NC_2H_5$; $Li^+N^-(C_3H_7$-*изо*$)_2$ и др. Предпочтительное отщепление протона из незатруденного положения при первичном атоме углерода ведет к образованию менее замещенного алкена. Такое антизайцевское направление *E*1*cB*-элиминирования резко отличает его от *E*1-механизма, где выполняется правило Зайцева.

10.2.3. *E*2-МЕХАНИЗМ. НАПРАВЛЕНИЕ *E*2-ЭЛИМИНИРОВАНИЯ

В реакциях бимолекулярного элиминирования *E*2 две группы отщепляются одновременно. Природа этих групп бывает различна, но чаще всего эту роль выполняют уходящая группа (нуклеофуг) и протон от β-углеродного атома:

$$R^1CH_2-\underset{\displaystyle X}{\underset{|}{C}}HR^2 + \overset{\ominus}{B}: \longrightarrow \left[\begin{array}{c} B^{\ominus} \\ \;\;H\diagdown\text{-----}\diagup R^2 \\ R^1\diagup\quad\;\;\diagdown X \end{array} \right]^{\neq} \longrightarrow R^1CH{=}CHR^2 + BH + X^{\ominus}.$$

$$CH_3(CH_2)_3\underset{\displaystyle I}{\underset{|}{C}}HCH_3 + (CH_3)_3CC\!\!\begin{array}{l}{=}O\\ {-}ONa\end{array} \xrightarrow[100\ ^\circ C]{ДМФА} \underset{(94\%)}{CH_3CH_2CH_2CH{=}CHCH_3} +$$

$$+ \underset{(6\%)}{CH_3(CH_2)_3CH{=}CH_2}.$$

$$CH_3\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3 + C_2H_5ONa \xrightarrow[80\ ^\circ C]{C_2H_5OH} \underset{(81\%)}{CH_3CH{=}CHCH_3} +$$

$$+ \underset{(19\%)}{CH_3CH_2CH{=}CH_2}.$$

$$CH_3(CH_2)_3\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}HCH_3 + (CH_3)_3COK \xrightarrow[80\ ^\circ C]{(CH_3)_3COH}$$

$$\longrightarrow \underset{(9\%)}{CH_3CH_2CH_2CH{=}CHCH_3} + \underset{(91\%)}{CH_3CH_2CH_2CH_2CH{=}CH_2}.$$

Отщепление протона и уходящей группы или двух других групп происходит в одну стадию одновременно и характеризуется кинетикой второго порядка: первым по субстрату и первым по основанию, аналогичным для реакции S_N2-замещения. По существу, обе реакции: *E*2 и S_N2 конкурируют друг с другом. Различие между двумя этими процессами заключается в направлении атаки реагента: частица с неподеленной парой электронов атакует атом углерода и действует как нуклеофил в S_N2-реакции, либо она атакует водород и действуе как основание Бренстеда в *E*2-процессе.

Характерной чертой *E*2-механизма элиминирования является наличие большого по величине изотопного эффекта при замене

атомов водорода при β-углеродном атоме на дейтерий. Скорость реакции отщепления DBr из $CD_3CH(Br)—CD_3$ под действием этилата натрия в этаноле в 6,7 раза ниже, чем скорость отщепления HBr от $CH_3CHBrCH_3$ в тех же условиях, т.е. $k_H/k_D = 6,7$. Величина изотопного эффекта k_H/k_D для *E*2 реакций, как правило, изменяется в диапазоне $k_H/k_D = 3 - 8$.

В рамках классификации мехаизмов элиминирования на *E*1, *E*1*cB* и *E*2 очевидно, что *E*2-механизм занимает промежуточное положение между двумя другими предельными механизмами *E*1 и *E*1*cB*. Переходное состояние в *E*2 реакциях может меняться в весьма широких пределах в зависимости от относительной степени расщепления связей С–Х и С–Н. Расщепление связей С–Х и С–Н может осуществляться не строго согласованно, и во многих случаях разрыв одной связи опережает разрыв другой связи. Эта идея легла в основу «теории переменного переходного состояния» для *E*2-механизма. «Теория переменного переходного состояния» для *E*2-реакций предполагает, что *E*2-элиминирование, протекающее через «*E*1-подобное» переходное состояние, будет подчиняться закономерностям, характерным для *E*1-элиминирования. С другой стороны, *E*2-элиминирование с «*E*1*cB*-подобным» переходным состоянием должно подчиняться закономерностям, характерным для *E*1*cB*-механизма. На рис. 10.1 приведены структуры переходных состояний, типичные для «теории переменного состояния» реакций элиминирования.

Предпочтительное направление элиминирования для *E*2-механизма зависит от конкретной природы перходного состояния. Два экстремальных переходных состояний *E*2-элиминирования по своему влиянию на направление отщепления будут похожи на

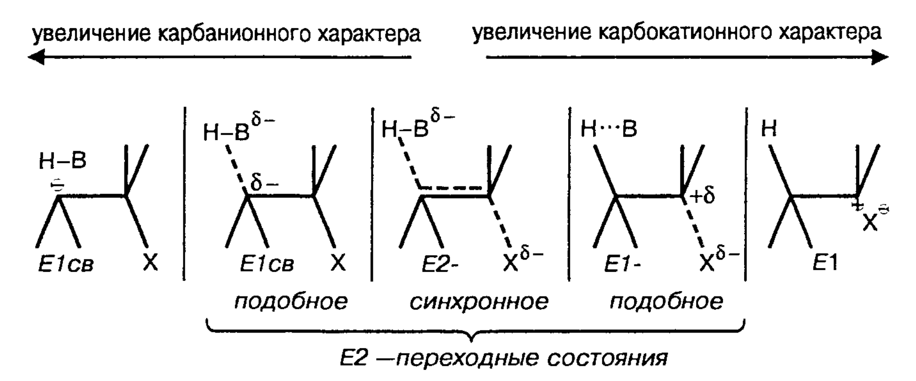


Рис. 10.1 Спектр переходных состояний реакций элиминирования *E*2

переходные состояния *E*1 и *E*1*cB*-механизмов. В случае, близком к *E*1*cB*-границе *E*2-переходного состояния, между протоном и основанием имеется сильно развитая связь. Уходящая группа остается еще прочно связанной с субстратом, поэтому образование двойной связи C=C в переходном состоянии развито слабо. В случае, близком к *E*1-границе, переходное состояние характеризуется высокой степенью расщепления связи C—X и практически незатронутой связью C—H. В строго синхронной *E*2-реакции двойная углерод-углеродная связь в переходном состоянии уже в основном образована за счет синхронного расщепления обеих связей C—X и C—H. *E*2-элиминирование, которое протекает через переходное состояние с развитой двойной связью, приводит к наиболее замещенному при двойной связи алкену в качестве основного продукта, поскольку его стабильность отражена и в переходном состоянии. Таким образом, направление синхронного *E*2-элиминирования соответствует правилу Зайцева. Это же правило определяет направление *E*2-элиминирования с *E*1-подобным переходным состоянием. Если переходное состояние *E*2-элиминировния имеет явно выраженный *E*1c*B*-карбанионный характер, направление отщепления определяется легкостью отрыва протона, поэтому в продуктах реакции преобладает наименее замещенный при двойной связи алкен.

Задолго до развития этих теоретических обобщений были собраны экспериментальные данные, подтверждающие выводы современной теории. Более ста лет назад были сформулированы два чисто эмпирических правила, определяющих направление элиминирования. Согласно правилу Зайцева, описанному в разделе 10.2.1, в результате отщепления в качестве основного продукта получается наиболее замещенный алкен. Другое правило было сформулировано А.Гофманом при изучении элиминирования третичных аминов из гидроксидов тетраалкиламмония. Эта реакция, также открытая Гофманом в 1851 г., приводит к образованию наименее замещенного при двойной связи алкена. В таких случаях говорят, что отщепление следует правилу Гофмана, например:

$$\underset{\overset{|}{\underset{\oplus}{N}(CH_3)_3OH^{\ominus}}}{CH_3-CH_2-CH-CH_3} \xrightarrow[H_2O]{150\ ^\circ C}$$

$$\underset{(95\%)}{CH_3CH_2CH=CH_2} + \underset{(5\%)}{CH_3CH=CHCH_3} + N(CH_3)_3 + H_2O.$$

$$\text{1-метил-1-циклогексил-}\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3OH^{\ominus} \xrightarrow[H_2O]{120\text{—}150\ ^\circ C} \text{метиленциклогексан}\ (=CH_2)\ (99\ \%) + \text{1-метилциклогексен}\ (-CH_3)\ (1\ \%) +$$

$$+ N(CH_3)_3 + H_2O.$$

Правила Зайцева и Гофмана очерчивают крайние границы в направлении *E*2-элиминирования. Реальное соотношение изомерных продуктов элиминирования, различающихся положением двойной связи, зависит главным образом от природы уходящей группы в субстрате, природы основания и пространственных факторов в субстрате. В табл. 10.1 приведены данные по влиянию уходящей группы на направление *E*2-элиминирования для 2-гексильных и 2-бутильных систем в сопоставимых условиях.

Таблица 10.1

Влияние природы уходящей группы на направление *E*2-элиминирования

Субстрат	Основание, растворитель	% алкена-1	% алкена-2
$CH_3(CH_2)_3CH(X)-CH_3$			
X=I	CH_3O^-; CH_3OH	19	81
X=Br	CH_3O^-; CH_3OH	25	75
X=Cl	CH_3O^-; CH_3OH	33	67
X=OTs	CH_3O^-; CH_3OH	30	70
X=F	CH_3O^-; CH_3OH	69	31
X=I	$(CH_3)_3CO^-K^+$; $(CH_3)_3COH$	78	22
X=OTs	$(CH_3)_3CO^-K^+$; $(CH_3)_3COH$	83	17
X=Cl	$(CH_3)_3CO^-K^+$; $(CH_3)_3COH$	91	9
X=F	$(CH_3)_3CO^-K^+$; $(CH_3)_3COH$	97	3
$X=N^+(CH_3)_3$	OH^-; HOH	98	2
$CH_3CH_2CH(X)-CH_3$			
X=I	$(CH_3)_3CO^-K^+$; ДМСО	21	79
X=Br	$(CH_3)_3CO^-K^+$; ДМСО	33	67
X=Cl	$(CH_3)_3CO^-K^+$; ДМСО	43	57
X=OTs	$(CH_3)_3CO^-K^+$; ДМСО	61	39
$X=S^+(CH_3)_2$	$C_2H_5O^-$; C_2H_5OH	74	26
$X=N^+(CH_3)_3$	OH^-; HOH	95	5

Доля олефина с концевой двойной связью при элиминировании *втор*-алкилгалогенидов возрастает в ряду

$$I < Br < Cl \le OTs << S^+R_2 < F < N^+R_3,$$

т.е. по мере того, как уходящая группа становится более электроакцепторной и более жестким основанием Льюиса. Электроакцепторные группы за счет *I*-эффекта вызывают более сильную поляризацию связи β-углеродного атома с водородом, что облегчает отщепление протона при действии сильных оснований, таких, как *трет*-бутилат калия, амид натрия, диизопропиламид лития и др. Переходное состояние *E*2-элиминирования при наличии сильных электроотрицательных уходящих групп (F, N^+R_3, S^+R_2) и сильных оснований имеет явно выраженный *E*1*cB*-характер, и направление элиминирования соответствует правилу Гофмана. Мягкие же уходящие группы йод и бром, обладающие сравнительно невысокой электроотрицательностью, способствуют синхронному *E*2-элиминированию по правилу Зайцева.

Эта закономерность отчетливо следует из данных, приведенных в табл. 10.1, где соотношение гексен-1/гексен-2 при отщеплении HCl от 2-хлоргексана изменяется от 0,5 до 10, т.е. в 20 раз при замене метилата натрия на *трет*-бутилат калия. Для 2-бром-2-метилбутана направление элиминирования полностью инвертируется при переходе от этилата калия к *трет*-бутилату калия:

$$CH_3CH_2\underset{Br}{\overset{CH_3}{C}}-CH_3 + C_2H_5\overset{\ominus}{O}\overset{\oplus}{K} \xrightarrow[C_2H_5OH]{80\ ^\circ C}$$

$$\longrightarrow \underset{(71\ \%)}{CH_3CH{=}C(CH_3)_2} + \underset{(29\ \%)}{CH_3CH_2-\overset{CH_3}{C}{=}CH_2}.$$

$$CH_3CH_2-\underset{Br}{\overset{CH_3}{C}}-CH_3 + (CH_3)_3C\overset{\ominus}{O}\overset{\oplus}{K} \xrightarrow[(CH_3)_3COH]{80\ ^\circ C}$$

$$\longrightarrow \underset{(28\ \%)}{CH_3CH{=}C(CH_3)_2} + \underset{(72\ \%)}{CH_3CH_2\overset{CH_3}{C}{=}CH_2}.$$

Направление элиминирования также зависит и от пространственных факторов. Сильно пространственно затруденные основания способствуют дегидрогалогенированию в соответствии с правилом Гофмана. Это, по-видимому, связано с тем, что атом водорода С—Н-связи внутри углерод-углеродной цепи становится малодоступным для пространственно затрудненных объемных оснований, таких, как 3-этилпентанолят-3 калия, диизопропиламид и др., например:

$$\text{1-метил-1-хлорциклогексан} \xrightarrow[(C_2H_5)_3COH]{(C_2H_5)_3COK} \text{метиленциклогексан }(=CH_2)\ (75\ \%) + \text{1-метилциклогексен }(-CH_3)\ (25\ \%) +$$

$$+ KCl + (C_2H_5)_3COH.$$

$$CH_3CH_2{-}C(CH_3)(Br){-}CH_3 \xrightarrow[(C_2H_5)_3COH]{(C_2H_5)_3CO^{\ominus}K^{\oplus}} \underset{(89\ \%)}{CH_3CH_2C(CH_3){=}CH_2} +$$

$$+ \underset{(11\ \%)}{CH_3CH{=}C(CH_3)_2} + KBr + (C_2H_5)_3C{-}OH.$$

10.2.4. СТЕРЕОХИМИЯ *E*2-ЭЛИМИНИРОВАНИЯ

Наиболее важной особенностью *E*2-элиминирования является его стереоспецифичность. При синхронном элиминировании необходимо, чтобы *p*-орбитали двух атомов углерода, от которых происходит элиминирование, были параллельны. Только в этом случае возможно образование π-связи. Для этого необходимо, чтобы пять атомов, участвующих в рекции (два атома углерода, водород, нуклеофуг и основание), лежали в одной плоскости. Это может быть достигнуто двумя способами. Группы X и H могут находиться в *транс*-положении по отношению друг к другу, тогда двугранный угол между ними составляет 180° (конформация *А*), если же они находятся в *цис*-положении, двугранный угол составляет 0° (конформация *Б*). Конформация *А* называется *анти*-перипланарной; элиминирование из *анти*-перипланарной конформации *анти*-перипланарных групп H и X называется *анти*-элиминированием. Конформация *Б* носит название *син*-перипланарной, элиминирование из конформации *Б* *син*-перипланарных групп H и X

называют *син*-элиминированием. Известны многочисленные примеры обоих видов элиминирования. В общем случае *анти*-элиминирование предпочтительнее *син*-элиминирования, поскольку энергия активации элиминирования из более стабильной заторможенной конформации *А* обычно ниже, чем для аналогичной реакции из менее стабильной заслоненной конформации *Б*:

заторможенная конформация (*А*) заслоненная конформация (*Б*)

Наибольшее число исследований стереохимии *Е*2-элиминирования выполнено для производных циклогексана. Для циклогексильных систем харктерна очень высокая предпочтительность *анти*-элиминирования из конформации, в которой протон и уходящая группа занимают аксиальные положения. Для циклогексана наиболее стабильной формой является конформация кресла, где атомы водорода или заместители занимают экваториальные (*е*) или аксиальные (*а*) положения (подробно см. гл. 24, ч. 3). *син*-Элиминирование из производных циклогексана энергетически и пространственно невыгодно потому, что водород, уходящая группа X и два атома углерода, от которых происходит отщепление HX, не лежат в одной плоскости, и двугранный угол между ними резко отличается и от 0 и от 180°:

син-Элиминирование из $C_6H_{11}X$ может происходить как *а*, *е*- или *е*, *а*-отщепление HX. Оба эти варианта, как нетрудно заметить, не удовлетворяют условию копланарности H и X. Этому условию удовлетворяет только *анти*-элиминирование, когда и H и X *анти*-перипланарны и оба занимают аксиальные положения (так называемое *анти*-диаксиальное элиминирование).

Известно огромное число примеров *анти*-диаксиального отщепления из производных циклогексана. В качестве наиболее яркого примера приведем отщепление хлористого водорода из ментилхлорида и неоментилхлорида под действием этилата натрия в этаноле, для которого установлен *E*2-механизм. Ментилхлорид может находиться в двух кресловидных конформациях, где экваториальные и аксиальные заместители меняются местами, и заместитель X, аксиальный в одной кресловидной конформации, становиться экваториальным в другой кресловидной конформации. Одна из конформаций ментилхлорида, в которой все три заместителя экваториальны, намного (на 4 ккал/моль) более стабильна, чем другая, где все они аксиальны (см. гл. 24, ч. 3). Однако *E*2-элиминирование осуществляется стереоспецифически и региоспецифически из конформации с аксиальным положением атома хлора в результате *анти*-отщепления хлора и аксиального водорода при соседнем атоме углерода:

$$\xrightarrow[C_2H_5OH]{C_2H_5O^{\ominus}Na^{\oplus}}$$

У ментилхлорида с аксиальным расположением хлора имеется единственный водород в аксиальном положении при соседнем углероде, поэтому стереоэлектронные требования *анти*-элиминирования обусловливают образование 2-ментена в качестве единственного продукта элиминирования из ментилхлорида, несмотря на то что такое направление отщепления противоречит правилу Зайцева о наиболее замещенном при двойной связи продукте элиминирования. В отличие от ментилхлорида в его эпимере неоментилхлориде атом хлора в наиболее стабильной конформации находится в аксиальном положении. Атомы водорода при C(2) и C(4) также аксиальны. В результате отщепления HCl от неомен-

тилхлорида образуется смесь двух изомерных ментенов в соотношении 3 : 1 в полном соответствии с правилом Зайцева, поскольку 3-ментен термодинамически стабильнее 2-ментена:

$$\xrightarrow[C_2H_5OH]{C_2H_5O^{\ominus}Na^{\oplus}}$$

3-ментен (75%) 2-ментен (25%)

Вицинальные 1,2-дибромиды можно дебромировать под действием различных восстановительных реагентов, таких, как йодид-ион, трифенилфосфин и др. Стереохимия этой реакции была установлена с помощью меченого 1,1,2-трибромциклогексана, полученного присоединением изотопа $^{82}Br_2$ к немеченному бромциклогексену. Радиоактивность $^{82}Br_2$, источника γ-излучения, позволяет определить стереохимический ход элиминирования с очень высокой степенью точности, недоступной другими методами. Немеченый бромциклогексен должен быть единственным продуктом в случае *анти*-элиминирования, в то время как при *син*-элиминировании должен быть получен бромциклогексен, меченый $^{82}Br_2$. Дебромирование 1,1,2-трибромциклогексана под действием йодид-иона протекает стереоспецифически как *анти*-элиминирование:

$$\xrightarrow[CH_3OH]{NaI} \quad + \quad IBr^{*\ominus}_2$$

Однако такая чрезвычайно высокая способность к *анти*-элиминированию характерна только для циклогексильных и конденсированных циклогексильных систем. Для циклов с другим числом атомов углерода *анти*-элиминирование уже не является единственным направлением реакции. Для жестко фиксированной бициклической системы норборнилгалогенидов (бицикло[2.2.1]-гептана), где двугранный угол между атомом галогена и водородом в *экзо*-положении близок к 0°, реализуется *син*-элиминирование галогеноводорода:

$$\text{бицикло[2.2.1]гептан (X, D, экзо-H, эндо-H)} \xrightarrow[\textit{син}\text{-элиминирование}]{B^{\ominus}:} \text{бицикло[2.2.1]гептен} + X^{\ominus} + DB$$

анти-Элиминирование не происходит потому, что двугранный угол между группой X и *эндо*-водородом составляет лишь 120° и из-за жесткой структуры бицикло[2.2.1]гептана не может достигнуть величины, близкой к 180°, необходимой для *анти*-элиминирования. Аналогично объясняется и *син*-элиминирование из гидроксида циклобутилтриметиламмония по Гофману. В этом случае из-за малого размера цикла молекула также не в состоянии принять конформацию, необходимую для *анти*-элиминирования с двугранным углом, близким к 180°:

$$\text{циклобутил(H, D, H)}\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3OH^{\ominus} \xrightarrow{120\ ^\circ C} \text{циклобутен} + N(CH_3)_3 + HOD$$

В других случаях ситуация не столь определенна, как в вышеприведенных примерах. Отщепление воды от гидроксида циклопентилтриметиламмония осуществляется на 50% как *син*- и на 50% как *анти*-элиминирование. Для *транс*-2-фенилциклопентилтозилата скорость реакции *син*-элиминирования под действием *трет*-бутилата калия в *трет*-бутиловом спирте до 1-фенилциклопентена в десять раз превышает скорость конкурирующего с ним процесса *анти*-элиминирования, приводящего к образованию 3-фенилциклопентена:

$$\underset{\substack{(9\ \%)\\ \text{3-фенилциклопентен}}}{C_6H_5,H} \xleftarrow[\substack{(CH_3)_3COK:\\(CH_3)_3COH;\\50\ ^\circ C}]{\textit{анти}\text{-элиминирование}} \underset{\textit{транс}\text{-2-фенилциклопентилтозилат}}{C_6H_5,\ H,\ H,\ H,\ OTs} \xrightarrow[\substack{(CH_3)_3COK:\\(CH_3)_3COH;\\50\ ^\circ C}]{\textit{син}\text{-элиминирование}} \underset{\substack{(91\ \%)\\ \text{1-фенилциклопентен}}}{C_6H_5}$$

Кроме того, скорость *E*2-элиминирования TsOH из *транс*-2-фенилциклопентилтозилата намного превышает скорость *E*2-элими-

нирования TsOH из изомерного ему *цис*-2-фенилциклопентилтозилата в тех же условиях:

$$\text{цис-изомер (}C_6H_5\text{, OTs, H, H)} \xrightarrow[\text{(CH}_3)_3\text{COK; (CH}_3)_3\text{COH; 50 °C}]{\text{анти-элиминирование}} C_6H_5\text{-циклопентен}$$

цис-изомер

Соотношение процессов *син-* и *анти*-элиминирования зависит от того, находится ли основание в форме агломерата ионных пар или свободных ионов. Агломераты ионных пар и мономерные ионные пары способствуют *син*-элиминированию за счет координации катиона металла с уходящей группой:

$$H{-}\overset{|}{C}{-}\overset{|}{C}{-}X \;\;(R{-}O^{\ominus}\ldots K^{\oplus}) \longrightarrow \;>C{=}C< + ROH + KX$$

С другой стороны, для свободного аниона должно быть более характерно *анти*-элиминирование из конформации, где уходящая группа и водород находятся в *анти*-перипланарном положении. Действительно, соотношение 1-фенилциклопентена и 3-фенилциклопентена — продуктов *син-* и *анти*-элиминирования из *транс*-2-фенилциклопентилтозилата — изменяется от 10 : 1 в отсутствие связывающих катион калия добавок до 1 : 2,5 в присутствии 18-краун-6-полиэфира. 18-Краун-6-полиэфир обладает уникальной способностью к образованию стабильного комплекса с катионами калия и натрия в результате включения катиона в полость цикла (см. гл. 11). Связывание катиона калия в стабильный комплекс приводит к разрушению ионных ассоциатов *трет*-бутилата калия и других алкоголятов щелочных металлов вплоть до мономерных ионных пар и свободных ионов. Это сопровождается значительным изменением стереохимии *E*2-элиминирования, где преобладающим становится уже *анти*-элиминирование. Однако даже со свободным, не связанным в ионную пару *трет*-бутилат-ионом и другим алкоголятом, реализуются оба конкурирующих процесса — *син-* и *анти*-элиминирование. Преимущественное *син*-элиминирование неоднократно наблюдалось в ряду циклооктильных и циклодецильных производных — соединений с так называемым средним размером цикла.

анти-Элиминирование галогеноводорода в ациклическом ряду было первоначально доказано на примере 2-бром-3-дейтеробутана, который был использован в виде *эритро*-изомера. Для *эритро*-

формы 2-бром-3-дейтеробутана возможны четыре реакционные конформации, каждая из которых благодаря дейтериевой метке приводит к образованию характерного для нее продукта реакции элиминирования HBr или DBr.

Это легко проиллюстрировать с помощью следующих уравнений:

эритро-2-бром-3-дейтеробутан — *анти*-элиминирование DBr → *транс*-бутен-2

анти-элиминирование HBr → *цис*-бутен-2

син-элиминирование HBr → *транс*-бутен-2

син-элиминирование DBr → *цис*-бутен-2

Было установлено, что в результате элиминирования из 2-бром-3-дейтеробутана образуется *транс*-бутен-2, не содержащий дейтерия, и дейтерированный *цис*-бутен-2. Это согласуется только с

механизмом *анти*-элиминирования. На этом основании было сформулировано общее правило об *анти*-элиминировании при *E*2-механизме в ряду алкилгалогенидов и алкилсульфонатов. Однако так же как и для производных циклоалканов, реальная ситуация оказалась значительно сложнее, чем первоначально предполагалось. Для гомологов 2-галогенобутанов — 3-галогенгексанов, катиона 3-гексилтриметиламмония и ряда других *втор*-алкилгалогенидов и сульфонатов наблюдается как *анти*-, так и *син*-элиминирование при формальном *E*2-механизме, причем стереохимия элиминирования очень сильно зависит от природы уходящей группы и основания. В табл. 10.2 прдставлены данные по стереохимии *E*2-элиминирования для ряда *втор*-AlkX.

Таблица 10.2

Стереохимия *E*2-элиминирования ациклических субстратов

Соединение	Основание и растворитель	% *анти*-элиминирования	% *син*-элиминирования
$CH_3CH(D)-CH(Br)CH_3$	$(CH_3)_3COK$; $(CH_3)_3COH$	100	0
$CH_3CH(D)-CH(OTs)CH_3$	$(CH_3)_3COK$; $(CH_3)_3COH$	100	0
$CH_3CH(D)-CH(N^{\oplus}(CH_3)_3)CH_3$	$(CH_3)_3COK$; ДМСО	100	0
$CH_3CH_2CH(D)-CH(F)CH_2CH_3$	$(CH_3)_3COK$; $(CH_3)_3COH$	32	68
$CH_3CH_2-CH(D)-CH(N^{\oplus}(CH_3)_3)CH_2CH_3$	$(CH_3)_3COK$; $(CH_3)_3C-OH$	20	80
$CH_3(CH_2)_3CH(D)-CH(Cl)(CH_2)_3CH_3$	$(CH_3)_3COK$; ДМСО	38	62
$CH_3(CH_2)_3CH(D)-CH(OTs)(CH_2)_3CH_3$	$(CH_3)_3COK$; $(CH_3)_3COH$	93	7
$CH_3(CH_2)_3CH(D)-CH(N^{\oplus}(CH_3)_3)(CH_2)_3CH_3$	$(CH_3)_3COK$; ДМСО	24	76
$CH_3(CH_2)_3CH(D)-CH(F)(CH_2)_3CH_3$	$(CH_3)_3COK$; C_6H_6	20	80

Как следует из данных, приведенных в табл. 10.2, *син*-элиминирование становится основным процессом при переходе к электроотрицательным уходящим группам — фтору, триметиламину при использовании в качестве основания *трет*-бутилата калия. Таким образом, для *E*2-механизма β-элиминирования возможно параллельное *син-* и *анти*-элиминирование. Это необычное явление получило название *син,анти*-дихотомии*. В качестве примера *син-* и *анти*-дихотомии из одного субстрата рассмотрим отщепление триметиламина из катиона (децил-5)-триметиламмония.

$$CH_3(CH_2)_3-\underset{N^+(CH_3)_3}{CH}-CH_2(CH_3)_3CH_3 \xrightarrow[(CH_3)_3COH]{(CH_3)_3COK} \text{транс-}C_4H_9CH{=}CHC_4H_9 + \text{цис-}C_4H_9CH{=}CHC_4H_9$$

Используя меченные дейтерием исходные соединения, а также с помощью других методов, удалось не только доказать наличие *син-* и *анти*-элиминирования, но также рассчитать степень участия четырех возможных реакционных конформаций в конкурирующих процессах элиминирования. Для катиона (децил-5)-триметиламмония можно представить две *анти-* и две *син*-перипланарные конформации, каждая из которых приводит к образованию характерного для нее продукта *син-* и *анти*-элиминирования.

A ($(CH_3)_3N^+$, H*; H, C_4H_9; C_4H_9, H) — *син*-элиминирование, 62% → *транс*-алкен ← *анти*-элиминирование, 9% — *Б* ($N^+(CH_3)_3$; H, C_4H_9; C_4H_9, H*, H)

В ($(CH_3)_3N^+$, H*; C_4H_9, C_4H_9; H, H) — *син*-элиминирование, 2% → *цис*-алкен ← *анти*-элиминирование, 23% — *Г* ($N^+(CH_3)_3$; C_4H_9, H; C_4H_9, H*, H)

**dichotomy* — деление целого на две части.

Нетрудно заметить, что около 90% *транс*-децена-5 получается в результате *син*-элиминирования из конформации *А*. Наиболее поразительным оказывается то обстоятельство, что почти весь *цис*-децен-5 образуется вследствие *анти*-элиминирования, и это отщепление происходит из энергетически невыгодной конформации *Г*. Для того чтобы произошло *E*2-элиминирование, основание B^- должно отщепить протон, отмеченный звездочкой. В конформации *Б* этот протон экранирован бутильными группами с обеих сторон, а в конформации *Г* он экранирован только с одной стороны. Поэтому при *анти*-элиминировании из конформации *Г* *цис*-алкен должен получаться в большем количестве, чем его *транс*-изомер из конформации *Б*, что и наблюдается в действительности. Кроме того, если *анти*-элиминирование затруднено настолько, что реализуется конкурентное *син*-элиминирование, превращение *Б—анти—транс* должно подавляться в большей степени, чем превращение *Г—анти—цис*. Для *син*-элиминирования энергетически и пространственно наиболее выгодной оказывается конформация *А*, менее заслоненная, чем конформация *В*, поэтому *син*-элиминирование приводит практически только к *транс*-алкену. Таким образом, в общем случае *транс*-алкены образуются преимущественно при *син*-элиминировании, тогда как *цис*-алкены получаются практически целиком в результате *анти*-элиминирования из соединений $R^1CHX{-}C(H_a)(H_b){-}R^2$:

анти-элиминирование H_bX

цис-алкен

син-элиминирование H_bX

транс-алкен

Знание закономерностей *син*- и *анти*-элиминирования позволяет в ряде случаев выбрать оптимальные условия, способствующие получению алкена определенной конфигурации. Так, например, из циклодецилхлорида при действии дициклогексиламина в неполярной среде (гексан) получается практически чистый *транс*-

циклодецен в результате *син*-элиминирования. *анти*-Элиминирование хлористого водорода из того же циклодецилхлорида удается осуществить в сильно полярном ДМСО ($\varepsilon^{20^\circ} = 49$) под действием *трет*-бутилата калия, продуктом реакции в этом случае оказывается *цис*-циклодецен.

Преимущественное *син*-элиминирование наблюдалось даже из первичных соединений общей формулы $R^1R^2CHCHDN^+(CH_3)_3OH^-$, если R^1 и R^2 — разветвленные алкильные группы. В этом случае конформация *Д*, приводящая к *син*-элиминированию, также стерически менее напряжена по сравнению с конформацией *E*, из которой осуществляется *анти*-элиминирование. В конформации *E* три объемные группы находяться в *гош*-положении:

$\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3$, R^1, R^2, H, D, H*

E

$(CH_3)_3\overset{\oplus}{N}$, H*, R^2, H, R^1, D

Д

Несмотря на то что в настоящее время найдены многочисленные примеры конкурирующего *син*- и *анти*-элиминирования, факторы, определяющие стереохимические особенности элиминирования, все еще остаются предметом многочисленных исследований и дискуссий. Не исключено, что в будущем это приведет к коренной реконструкции самой классификации механизмов элиминирования.

анти-Элиминирование становится особенно предпочтительным, если в качестве основания используют слабые основания, такие, как хлорид-, фторид-, ацетат- и тиофенолят-ионы, вместо сильных оснований — *трет*-бутилат-иона и других алкоголятов. *анти*-Элиминированию в этом случае способствует использование диполярных апротонных растворителей, а также йодид-, бромид-ионов и сульфонатов в качестве уходящей группы в третичных и вторичных алкилиодидах, алкилбромидах и алкилсульфонатах:

2-бромо-2-метилциклогексанон (Br, CH_3, =O) $\xrightarrow[\text{ДМФА; 80 °C}]{\text{LiCl}}$ 2-метилциклогекс-2-енон (=O, CH_3) (76 %)

$$CH_3(CH_2)_3\underset{\underset{Br}{|}}{CH}{-}CH_3 \xrightarrow[\text{ДМСО; 100 °C}]{(CH_3)_3CCOOK} CH_3(CH_2)_2{-}CH{=}CH{-}CH_3.$$

(95 %)

10.3. ПРОСТРАНСТВЕННАЯ ОРИЕНТАЦИЯ ДВОИНОЙ СВЯЗИ В ПРОДУКТАХ ЭЛИМИНИРОВАНИЯ

Самостоятельную проблему в реакциях элиминирования составляет образование *цис*- и *транс*-изомерных алкенов. При отщеплении галогеноводорода от вторичных или третичных алкилгалогенидов фактически образуется не два, а три алкена. Так, например, при *E*2-элиминировании из 2-бромпентана получаются пентен-1, *цис*- и *транс*-пентены-2 наряду с 2-этоксипентаном — продуктом S_N2-замещения брома на этоксильную группу:

$$CH_3\underset{\underset{Br}{|}}{C}HCH_2CH_2CH_3 \xrightarrow[C_2H_5OH;\ 60\ ^\circ C]{C_2H_5O^{\ominus}K^{\oplus}} \underset{(25\%)}{CH_2{=}CHCH_2CH_2CH_3} +$$

$$+ \underset{(14\%)}{\overset{CH_3\qquad CH_2CH_3}{\underset{H\qquad\quad H}{C{=}C}}} + \underset{(41\%)}{\overset{CH_3\qquad H}{\underset{H\qquad\quad CH_2CH_3}{C{=}C}}} +$$

$$+ CH_3\underset{\underset{OC_2H_5}{|}}{C}HCH_2CH_2CH_3 + KBr + CH_3CH_2OH\ .$$
$$(20\%)$$

Аналогично при отщеплении HX по Зайцеву из соединений общей формулы $R^1CH_2CHXR^2$ возможно оброзование *цис*- и *транс*-алкенов:

$$R^1CH_2\underset{\underset{X}{|}}{C}HR^2 \xrightarrow{B:^{\ominus}} \overset{R^1\qquad R^2}{\underset{H\qquad\quad H}{C{=}C}} + \overset{R^1\qquad H}{\underset{H\qquad\quad R^2}{C{=}C}} + BH + X:^{\ominus}$$

X=F; Cl; Br; I; OTs; OSO_2R .

Конфигурация алкена тесно связана со стереохимимей *E*2-элиминирования. При *анти*-элиминировании *цис*-алкен образуется из конформации *A*, а *транс*-алкен — из конформации *Б*:

$$\text{конформация } A \xrightarrow{B^{\ominus}:} \textit{цис}\text{-алкен} + HB + X^{\ominus}:$$

конформация *A* — *цис*-алкен

$$\text{конформация } Б \xrightarrow{B^{\ominus}:} \textit{транс}\text{-алкен} + HB + X^{\ominus}:$$

конформация *Б* — *транс*-алкен

Конформация *Б* энергетически более выгодна, чем конформация *A*, поскольку в конформации *A* две алкильные группы находятся ближе друг к другу, чем в конформации *Б*. Поэтому при элиминировании образование *транс*-алкена должно быть предпочтительнее, причем доля *транс*-изомера должна возрастать по мере увеличения объема заместителя R. Так, при отщеплении бромистого водорода от 2-бромбутана под действием этилата натрия в спирте соотношение *транс*- и *цис*-бутенов-2 составляет примерно 3 : 1, для аналогичной реакции 1,4-дифенил-2-бромбутана она возрастает до 50 : 1. В общем случае соотношение *транс*-*цис*-изомеров при *анти*-элиминировании редко бывает большим, чем 4 : 1 или 5 : 1.

Однако стерическое отталкивание двух алкильных групп не единственный фактор, влияющий на соотношение *цис*- и *транс*-изомеров продуктов *анти*-*E*2-элиминирования. Это соотношение зависит также от природы уходящей группы и основания. Для стерически незатрудненных оснований при элиминировании HX из вторичных и третичных алкилгалогенидов и алкилсульфонатов величина *транс*-/*цис*-отношения закономерно уменьшается в ряду

$$I > Br > Cl > F.$$

$$CH_3CH_2CH_2CH_2\underset{\displaystyle X}{\underset{|}{C}}HCH_3 \xrightarrow[CH_3OH;\ 60\ ^\circ C]{CH_3OK} \underset{(1)}{CH_3(CH_2)_3CH{=}CH_2} +$$

$$+ \quad \underset{(2)}{\overset{CH_3CH_2CH_2 \quad\quad H}{\underset{H \quad\quad CH_3}{C=C}}} \quad + \quad \underset{(3)}{\overset{CH_3CH_2CH_2 \quad\quad CH_3}{\underset{H \quad\quad H}{C=C}}}$$

	(1)	(2)	(3)
X = I	19 %	63 %	18 %
X = Br	27 %	56 %	17 %
X = Cl	33 %	50 %	17 %
X = F	69 %	21 %	10 %

Для элиминирования из 2-галогенгексанов под действием метилат-иона в метаноле величина *транс-/цис*-отношения изомерных гексенов-2 уменьшается от 3,5 до 2,1 при замене йода на фтор в качестве уходящей группы, хотя *транс*-изомер оказывается преобладающим при любой уходящей группе. Положение резко изменяется, когда в качестве основания используют стерически затруденные алкоголяты третичных спиртов: $(CH_3)_3COK$, $(C_2H_5)_3COK$ или диалкиламиды лития $LiN[CH(CH_3)_2]_2$. Эти основания прежде всего изменяют направление элиминирования в сторону преимущественного образования алкена-1 в соответствии с правилом Гофмана. Кроме того, наблюдается значительное изменение в соотношении *транс-/цис*-изомеров образующегося в меньшем количестве алкена-2:

$$\underset{\displaystyle X}{CH_3CH_2CH_2CH_2\underset{|}{C}HCH_3} \xrightarrow[(CH_3)_3COH]{(CH_3)_3COK} \underset{(1)}{CH_3CH_2CH_2CH_2CH{=}CH_2} +$$

$$+ \quad \underset{(2)}{\overset{CH_3CH_2CH_2 \quad\quad H}{\underset{H \quad\quad CH_3}{C=C}}} \quad + \quad \underset{(3)}{\overset{CH_3CH_2CH_2 \quad\quad CH_3}{\underset{H \quad\quad H}{C=C}}}$$

	(1)	(2)	(3)
X = I	78 %	15 %	7 %
X = Br	91 %	5 %	4 %
X = Cl	96 %	1 %	3 %
X = F	83 %	3 %	14 %

Из 2-хлоргексана в этом случае образуется примерно равное количество *транс-* и *цис*-гексенов-2, а из 2-фторгексана и тозилат гексанола-2 *цис*-изомера получается в три раза больше, чем *транс*-гексена-2. Изменение соотношения *цис-* и *транс*-изомерных алкенов в зависимости от природы уходящей группы и основания пока еще не нашло удовлетворительного объяснения.

Соединения с двумя хиральными атомами углерода существуют (гл. 8) в виде двух диастереомеров: *трео*-формы (в симметричных соединениях ей соответствует рацемат *R*,*S*-) и *эритро*-формы (в симмметричных соединениях ей соответствует *мезо*-форма). Диастереомеры $R^1CHX{-}CHXR^2$ по разному ведут себя в реакциях *анти*-элиминирования. При этом из *трео*-формы получается *транс-*, а из *эритро*-формы — *цис*-изомер. У *эритро*-формы для *анти*-элиминирования реакционноспособными являются две конформации, каждая из которых приводит к образованию *цис*-алкена:

цис-алкен

У *трео*-формы реакционноспособной для *анти*-элиминирования оказывается такая конформация, где группы R^1 и R^2 находятся в *анти*-положении друг к другу:

транс-алкен

В качестве примера, иллюстрирующего стереохимический результат *анти*-элиминирования из двух диастереомеров, приведем данные по элиминированию HBr из 2-бром-3-метилпентана. Отщепление HBr от двух диастереомеров 2-бром-3-метилпентана протекает полностью стереоспецифично как *анти*-элиминироване с образованием 3-метилпентена-2. Элиминирование HBr из (*R*,*R*)- или (*S*,*S*)-изомера приводит к образованию исключительно *E*-изомера алкена, тогда как из (*R*,*S*)- или (*S*,*R*)-диастереомера получается только *Z*-3-метилпентен-2:

CH_3CH_2(H)(CH_3)C—C(H)(CH_3)Br, *R,R*- $\xrightarrow{CH_3CH_2O^{\ominus}}$

CH_3(H)(CH_3CH_2)C—C(CH_3)(H)Br, *S,S*- $\xrightarrow{CH_3CH_2O^{\ominus}}$

$\longrightarrow$ $(CH_3CH_2)(CH_3)C{=}C(H)(CH_3)$

(*E*)-3-метилпентен-2

CH_3(H)(CH_3CH_2)C—C(H)(CH_3)Br, *S,R*- $\xrightarrow{CH_3CH_2O^{\ominus}}$

CH_3CH_2(H)(CH_3)C—C(CH_3)(H)Br, *R,S*- $\xrightarrow{CH_3CH_2O^{\ominus}}$

$\longrightarrow$ $(CH_3)(CH_3CH_2)C{=}C(H)(CH_3)$

(*Z*)-3-метилпентен-2

При *син*-элиминировании из заслоненной конформации *транс*-алкены образуются в значительно большем количестве, чем их *цис*-изомеры:

$(CH_3)_3\overset{\oplus}{N}$, H, H, R^1, R^2, H $\xrightarrow{\textit{син}\text{-элиминирование}}$ R^1(H)C=C(H)R^2 (*транс*-) R^2(H)C=C(H)R^1 (*цис*-) $\xleftarrow{\textit{син}\text{-элиминирование}}$ $(CH_3)_3\overset{\oplus}{N}$, H, R^2, R^1, H, H

Этот случай был описан ранее в разделе 10.2.4 на примере (децил-5)-триметиламмонийгидроксида, где *транс*-изомера при *син*-элиминировании получается в 30 раз больше, чем *цис*-изомера при *син*-элиминировании из другой, менее устойчивой конфомации. Из этого следует, что *син*-элиминирование отличается от *анти*-элиминирования гораздо более высокой стереоселективностью в отношении конфигурации получающегося алкена.

10.4. КОНКУРЕНЦИЯ ЗАМЕЩЕНИЯ И ЭЛИМИНИРОВАНИЯ. ПРИМЕНЕНИЕ РЕАКЦИЙ ЭЛИМИНИРОВАНИЯ В ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ

Реагент Y: или растворитель может действовать и как нуклеофил по отношению к атому углерода, и как основание по отношению к атому водорода при соседнем углеродном атоме. Поэтому реакции нуклеофильного замещения и элиминирования конкурируют друг с другом. В мономолекулярном процессе *E*1-механизм конкурирует с S_N1-механизмом замещения. Действительно, первая стадия в механизме *E*1 совпадает с первой стадией механизма S_N1 и заключается в ионизации субстрата с образованием карбокатиона. Во второй стадии *E*1-процесса растворитель отщепляет протон от β-углеродного атома, тогда как при S_N1-механизме происходит атака растворителя по положительно заряженному атому углерода. Это составляет единственное различие двух родственных реакций — отщепления и замещения. Как уже было отмечено ранее, для карбокатионов скорость «захвата» нуклеофильного агента превышает скорость депротонирования, т.е. $S_N1 > E1$, и это соотношение практически не удается изменить заменой растворителя или нуклеофильного агента. Более сильный нуклеофил способствует замещению, а более сильное основание вызывает изменение механизма элиминирования с мономолекулярного *E*1 на бимолекулярный *E*2. Изменение в соотношении продуктов S_N1-замещения и *E*1-элиминирования может быть достигнуто в ионизирующих, полярных и ненуклеофильных растворителях, таких, как трифторметансульфокислота, и суперкислотах $FSO_3H{-}SbF_5$, $SO_2ClF{-}SbF_5$ или в тех случаях, когда карбокатионный центр стерически полностью блокирован разветвленными алкильными группами.

Соотношение продуктов S_N2-замещения и *E*2-элиминирования зависит от целого ряда факторов, важнейшими из которых являются природа радикала в RX и основания, выполняющего одновременно и роль нуклеофильного агента. Более сильные основания способствуют *E*2-элиминированию, а более сильные нуклеофильные агенты — S_N2-замещению:

$$\underset{\substack{|\\CH_3}}{CH_3CH}-\underset{\substack{|\\Br}}{CHCH_3} \xrightarrow[\text{ацетон}]{LiCl} \underset{(50\ \%)}{\underset{\substack{|\\CH_3}}{CH_3CH}-\underset{\substack{|\\Cl}}{CHCH_3}} + \underset{(50\ \%)}{\underset{\substack{|\\CH_3}}{CH_3C}{=}CHCH_3},$$

$$\underset{\underset{CH_3}{|}}{CH_3CH}-\underset{\underset{Br}{|}}{CHCH_3} \xrightarrow[\text{ацетон}]{CH_3CO\overset{\ominus}{O}\overset{\oplus}{K}} \underset{\underset{CH_3}{|}}{CH_3CH}-\underset{\underset{OCOCH_3}{|}}{CHCH_3} + (CH_3)_2C{=}CHCH_3,$$

$$(11\ \%) \qquad\qquad (89\ \%)$$

$$\underset{\underset{CH_3}{|}}{CH_3CH}-\underset{\underset{Br}{|}}{CHCH_3} \xrightarrow[C_2H_5OH,\ 80\ ^\circ C]{C_2H_5OK} (CH_3)_2C{=}CHCH_3.$$

$$(99\ \%)$$

Эту закономерность легко проследить на примере 3-бром-2-метилбутана. С хлорид-ионом *E*2-элиминирование и S_N2-замещение идут с равными скоростями, но с ацетат-ионом и, особенно, с этилат-ионом элиминирование становится главным или даже единственным направлением реакции. Применение более сильных, пространственно затрудненных оснований — $(CH_3)_3COK$, $(C_2H_5)_3COK$, (*изо*-$C_3H_7)_2NLi$ — для вторичных алкилгалогенидов и алкилсульфонатов резко смещает направление реакции в сторону элиминирования, а для третичных RX *E*2-элиминирование становится единственным направлением реакции:

$$\underset{\underset{Br}{|}}{CH_3CHCH_3} \xrightarrow[C_2H_5OH]{C_2H_5ONa} CH_3CH{=}CH_2 + \underset{\underset{OC_2H_5}{|}}{CH_3CHCH_3},$$

$$(87\%) \qquad (13\%)$$

$$\underset{\underset{Br}{|}}{CH_3CHCH_3} \xrightarrow[(CH_3)_3COH]{(CH_3)_3COK} CH_3CH{=}CH_2.$$

$$(98\ \%)$$

Одновременно происходит изменение направления отщепления, которое для этих оснований определяется правилом Гофмана:

$$CH_3CH_2\underset{\underset{Br}{|}}{\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}}CH_3 \xrightarrow[(C_2H_5)_3COH]{(C_2H_5)_3C\overset{\ominus}{O}\overset{\oplus}{K}} CH_3CH{=}C(CH_3)_2 + CH_3CH_2\underset{\underset{CH_3}{|}}{C}{=}CH_2.$$

$$(11\ \%) \qquad\qquad (89\ \%)$$

Для того чтобы главным направлением реакции стало элиминирование по Зайцеву, для третичных алкилгалогенидов и циклоалкилгалогенидов в качестве дигидрогалогенирующего агента необходимо использовать хлорид лития, фторид калия в диполярных апротонных растворителях — ДМФА, ГМФТА или ДМСО:

$$\text{2-хлор-2-метилциклогексанон} \xrightarrow[\text{ДМФА; 80–100 °C}]{\text{LiCl}} \text{2-метилциклогекс-2-енон}$$

Для вторичных алкилгалогенидов и сульфонатов для элиминирования по Зайцеву в качестве основания следует применять соли триметилуксусной (пивалиновой) кислоты или другой стерически затрудненной кислоты. Эти основания практически лишены свойств нуклеофильного реагента, так как кислородный центр карбоксилат-иона триметилуксусной кислоты пространственно блокирован для атаки по sp^3-гибридизованному атому углерода, и $E2$-элиминирование становится практически единственным направлением реакции:

$$CH_3(CH_2)_2CH_2CH(I)CH_3 + (CH_3)_3CCOONa \xrightarrow[\text{ДМФА}]{100\ ^\circ C}$$

$$\longrightarrow \underset{(94\%)}{CH_3(CH_2)_2CH{=}CHCH_3} + \underset{(6\%)}{CH_3(CH_2)_3CH{=}CH_2} +$$

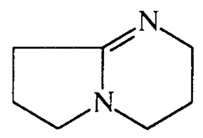
$$+ NaI + (CH_3)_3CCOOH.$$

Первичные алкилгалогениды подвергаются дегидрогалогенированию и дают алкены в качестве главного продукта только при использовании в качестве основания пространственно затрудненных третичных аминов, таких, как, например, этилдиизопропиламин (*изо*-$C_3H_7)_2NC_2H_5$ или диизопропиламид лития:

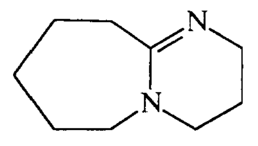
$$н\text{-}C_6H_{13}CH_2CH_2Br \xrightarrow{(изо\text{-}C_3H_7)_2NC_2H_5,\ 180\ ^\circ C} \underset{(99\ \%)}{C_6H_{13}CH{=}CH_2},$$

$$CH_3CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2Cl \xrightarrow[\text{ТГФ, 60 °C}]{[(CH_3)_2CH]_2N^{\ominus}Li^{\oplus}} \underset{(87\ \%)}{CH_3CH(CH_3)CH_2CH{=}CH_2}.$$

Еще более эффективными дегидрогалогенирующими агентами являются бициклические азотистые основания — 1,5-диазабицикло[4,3,0]нонен-5 (ДБН) и особенно 1,8-диазабицикло[5,4,0]ундецен-7 (ДБУ):



1,5-диазабицикло-
[4,3,0]нонен-5 (ДБН)



1,8-диазабицикло-
[5,4,0]ундецен-7 (ДБУ)

$$CH_3\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}H(CH_2)_5CH_3 \xrightarrow[90\ ^\circ C]{ДБУ} CH_2{=}CH(CH_2)_5CH_3 + CH_3CH{=}CH(CH_2)_4CH_3.$$

$$\left[\begin{array}{c} 1:4 \\ \text{суммарный выход } 90\% \end{array}\right]$$

Стерически затруденные алкоголят-ионы также способствуют дегидрогалогенированию первичных алкилгалогенидов, однако с алкилсульфонатами реализуется только S_N2-замещение:

$$н\text{-}C_{18}H_{37}Br \xrightarrow[(CH_3)_3COH,\ 80\ ^\circ C]{(CH_3)_3CO^{\ominus}K^{\oplus}} \underset{(85\%)}{н\text{-}C_{16}H_{33}CH{=}CH_2} + \underset{(15\%)}{н\text{-}C_{18}H_{37}OC(CH_3)_3},$$

$$н\text{-}C_{18}H_{37}OTs \xrightarrow[(CH_3)_3COH,\ 80\ ^\circ C]{(CH_3)_3COK} \underset{(85\%)}{н\text{-}C_{18}H_{37}OC(CH_3)_3}\ .$$

Структурные факторы в субстрате также играют решающую роль в конкуренции S_N2-замещения и $E2$-элиминирования. Замещение атомов водорода при α-углеродном атоме на алкильные группы изменяет направление реакции в сторону $E2$-элиминирования под действием самых разнообразных оснований в ряду первичный < вторичный < третичный (гл. 9). Разветвление при β-углеродном атоме также повышает степень $E2$-элиминирования по сравнению с S_N2-замещением. Это связано со стерическими препятствиями для нуклеофильной атаки стерически затрудненного β-замещенного алкилгалогенида. Данные, представленные в табл. 10.3, наглядно иллюстрируют конкуренцию $E2$- и S_N2-реакций для различных алкилбромидов.

Разветвления при β-углеродном атоме, как это следует из данных табл. 10.3, способствуют $E2$-элиминированию, поскольку скорость S_N2-замещения резко уменьшается, в то время как скорость

Таблица 10.3

Влияние разветвления при α- и β-углеродных атомах на соотношение продуктов S_N2-замещения и *E*2-элиминирования в реакции алкилбромидов с этилатом натрия в этаноле

Субстрат	Температура, °С	% S_N2-замещения	% *E*2-элиминирования
CH_3CH_2Br	55	99,1	0,9
$CH_3CH_2CH_2Br$	55	91	9
$CH_3CH_2CH_2CH_2Br$	55	90	10
$(CH_3)_2CHBr$	25	19,7	80,3
$(CH_3)_2CHCH_2Br$	55	40	60
$(CH_3)_3CBr$	25	–	100
$CH_3CH_2CH(Br)CH_2CH_3$	25	12	88
$CH_3CH(CH_3)\text{—}CH(Br)CH_3$	55	5	95

*E*2-элиминирования изменяется незначительно. Электроноакцепторные группы в β-положении повышают скорость *E*2-элиминирования, и выход стирола при взаимодействии $C_6H_5CH_2CH_2Br$ с этилатом натрия в этаноле при 55 °С более чем втрое превышает выход пропилена из 1-бромпропана в тех же условиях.

На соотношение продуктов S_N2-замещения и *E*2-элиминирования оказывает влияние также температура. При повышении температуры скорость реакции отщепления возрастает намного быстрее по сравнению со скоростью замещения.

10.5. ЭЛИМИНИРОВАНИЕ ПРИ ПИРОЛИЗЕ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ, КСАНТОГЕНАТОВ, ОКСИДОВ ТРЕТИЧНЫХ АМИНОВ И ДРУГИЕ РЕАКЦИИ

Предыдущие разделы этой главы посвящены реакциям элиминирования, протекающим по гетеролитическому, ионному механизму. Известно немало примеров реакций, для которых характерен совершенно иной механизм элиминирования. Так, например, сложные эфиры карбоновых кислот при нагревании до 400–600 °С в отсутствие каких-либо реагентов подвергаются пиролизу в газовой фазе с образованием алкенов и карбоновых кислот:

$$\gt C(H)-C(OC(=O)R)\lt \xrightarrow{400-600\ ^\circ C} \gt C{=}C\lt + RCOOH$$

Для этой реакции предложен согласованный механизм E_i с шестизвенной циклической структурой переходного состояния, где разрыв старых и образование новых связей происходят согласованно в одну стадию. Описанию механизма подобного рода перициклических реакций посвящена гл. 25 (ч. 3). Здесь мы ограничимся лишь кратким описанием синтетических возможностей этого метода получения алкенов. Направление элиминирования при пиролизе сложных эфиров ациклического ряда не отличается высокой региоселективностью и часто носит статистический характер, т.е. определяется числом атомов водорода при β-углеродных атомах. Так, например, при пиролизе *втор*-бутилацетата получается 55–62% бутена-1 и 38–45% бутена-2, что близко к соотношению 3 : 2 по числу имеющихся атомов водорода при двух β-углеродных атомах:

$$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-\underset{CH_3}{\underset{|}{C}H}-CH_2CH_3 \xrightarrow{550\ ^\circ C} \underset{(55-62\%)}{CH_3CH_2CH{=}CH_2} +$$

$$+ \underset{(38-45\%)}{CH_3CH{=}CHCH_3} + CH_3COOH.$$

Для *син*-элиминирования карбоновой кислоты необходимо наличие атома водорода при β-углероде в *цис*-положениии по отношению к сложноэфирной группе. В ациклических соединениях это легко достигается в результате вращения вокруг простой углерод-углеродной свзи обеих алкильных групп в β-положении. Однако для сложных эфиров циклических спиртов, когда свободное вращение невозможно, отщепляется атом водорода в *цис*-положении к сложноэфирной группе, и реализуется *син*-элиминирование карбоновой кислоты. В ментилацетате имеются два атома водорода в *цис*-положении с обеих сторон по отношению к ацетоксигруппе, и при термическом отщеплении уксусной кислоты от ментилацетата образуется смесь двух изомерных ментенов в соотношении 65 : 35, что резко отличает этот тип элиминирования от гетеролитического стереоспецифического *анти*-элиминирования HCl из ментилхлорида при действии основания, где образуется исключительно ментен-2:

$$\text{ментилацетат} \xrightarrow{550\ ^\circ C} CH_3\text{-}C_6H_8\text{-}CH(CH_3)_2\ (65\%)$$

$$+\ CH_3\text{-}C_6H_8\text{-}CH(CH_3)_2\ (35\%) + CH_3COOH.$$

Таким образом, и для циклических сложных эфиров не наблюдается какой-либо определенной региоселективности. Пиролитическое разложение сложных эфиров карбоновых кислот имеет препаративное значение в том случае, когда возможно образование лишь одного алкена без примеси изомерных продуктов, например:

$$AcOCH_2(CH_2)_3CH_2OAc \xrightarrow{575\ ^\circ C} \underset{(63-71\%)}{CH_2{=}CHCH_2CH{=}CH_2} + 2CH_3COOH$$

$$\text{1,3-}C_6H_{10}(CH_2OAc)_2 \xrightarrow{550\ ^\circ C} CH_2{=}C_6H_9\text{-}CH_2OAc + CH_2{=}C_6H_{10}{=}CH_2 \quad \left(\begin{matrix}1:3\\94\%\end{matrix}\right)$$

Для получения высших алкенов-1 с числом углеродных атомов более десяти наилучшие результаты достигаются при пиролизе спирта в смеси с уксусным ангидридом:

$$\textit{н}\text{-}C_{18}H_{37}OH + (CH_3CO)_2O \xrightarrow{600\ ^\circ C} \underset{(68\ \%)}{C_{16}H_{33}CH{=}CH_2} + 2CH_3COOH.$$

Другой реакцией, родственной синтезу алкенов пиролизом эфиров карбоновых кислот, является термическое разложение ксантогенатов. Эта реакция была открыта в 1899 г. русским ученым Л.А. Чугаевым. Ксантогенаты образуются при взаимодействии спиртов с сероуглеродом в присутствии гидроксида натрия с последующим алкилированием натриевой соли тиоугольной кислоты метилйодидом. При нагревании до 130–200 °С метилксантогенаты разлагаются с образованием алкена, COS и CH_3SH:

$$\underset{\substack{| \\ H}}{\overset{|}{-C}}-\underset{\substack{| \\ OH}}{\overset{|}{C-}} \xrightarrow[NaOH]{CS_2} \underset{\substack{| \\ H}}{\overset{|}{-C}}-\underset{\substack{| \\ O-C(=S)SNa}}{\overset{|}{C-}} \xrightarrow{CH_3I} \underset{\substack{| \\ H}}{\overset{|}{-C}}-\underset{\substack{| \\ O-C(=S)SCH_3}}{\overset{|}{C-}} \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{130-200\ ^\circ C} \;>C=C<\; + COS + CH_3SH\ .$$

Скорость расщепления ксантогенатов, как и следовало ожидать, уменьшается в ряду третичный > вторичный > первичный. Механизм элиминирования из ксантогенатов полностью аналогичен механизму пиролиза сложных эфиров. В переходном состоянии β-водородный атом и ксантогенатная группа должны быть копланарны. В качестве примера можно привести превращение S-метилксантогенатов *эритро-* и *трео-*1,2-дифенилпропанолов-1 в соответственно *транс-* и *цис-*α-метилстильбен:

$$\underset{\text{эритро-форма}}{CH_3(C_6H_5)C(H)-C(OH)(H)C_6H_5} \xrightarrow[2)\ CH_3I]{1)\ CS_2,\ NaOH} CH_3(C_6H_5)C(H)-C(H)(C_6H_5)-O-C(=S)SCH_3 \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{150-190\ ^\circ C} \underset{\text{транс-α-метилстильбен}}{CH_3(C_6H_5)C=C(C_6H_5)H} + HS-C(=O)-S-CH_3 \xrightarrow{t^\circ} COS + CH_3SH$$

$$\underset{\textit{трео}\text{-форма}}{\text{CH}_3(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH–CH(OH)C}_6\text{H}_5} \xrightarrow[2)\ CH_3I]{1)\ CS_2,\ NaOH} \text{CH}_3(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH–CH(C}_6\text{H}_5)\text{–O–C(=S)SCH}_3 \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{150-190\ ^\circ C} \underset{\textit{цис}\text{-}\alpha\text{-метилстильбен}}{\text{CH}_3(\text{C}_6\text{H}_5)\text{C=CH(C}_6\text{H}_5)} + COS + CH_3SH$$

Пиролиз S-метилксантогенатов по Чугаеву проводится при более низкой температуре, чем пиролиз эфиров карбоновых кислот, что сводит к минимуму возможность изомеризации образующегося алкена. Этот метод применяется для дегидратации вторичных спиртов и алифатического, и циклического рядов, например:

$$CH_3-C(CH_3)_2-CH(O-C(=S)-SCH_3)-CH_3 \xrightarrow{150\ ^\circ C} \underset{(58\ \%)}{(CH_3)_3CCH{=}CH_2} + COS + CH_3SH\ ,$$

$$\text{(цис-2-бензилциклопентил)}-O-C(=S)-SCH_3 \xrightarrow{150-190\ ^\circ C} \underset{(95\ \%)}{\text{3-}CH_2C_6H_5\text{-циклопентен}} + COS + CH_3SH\ .$$

Удобным и доступным методом синтеза алкенов является термическое расщепление N-оксидов третичных аминов по А. Коупу (1949):

$$R^1_2CH-CH_2NR^2_2 \xrightarrow[\text{или}\ RCO_3H]{H_2O_2} R^1_2C(H)-CH_2(\overset{\ominus}{O}-\overset{\oplus}{N}R^2_2) \xrightarrow{100-150\ ^\circ C} R^1_2C{=}CH_2 + R^2_2N-OH.$$

Элиминирование N,N-диалкилгидроксиламина осуществляется как стереоспецифический *син*-процесс по механизму E_i через пятичленное перходное состояние. Расщепление N-оксида происходит обычно при 100–150 °С в водно-спиртовой смеси ДМСО и ТГФ. Благодаря стереоселективности и отсутствию перегруппировок реакцию Коупа часто используют для получения *транс*-циклоалкенов, содержащих более восьми атомов углерода в цикле, а также для получения экзо-метиленциклоалканов:

$$C_6H_{11}CH_2N(CH_3)_2 \xrightarrow[H_2O - CH_3OH,\ 20\ ^\circ C]{H_2O_2} C_6H_{11}CH_2-\overset{\oplus}{N}(CH_3)_2-O^{\ominus} \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{150\ ^\circ C} C_6H_{10}{=}CH_2 + (CH_3)_2N-OH.$$

(80–88 %)

Полученный этим способом метиленциклогексан не содержит даже малейшей примеси изомерного 1-метилциклогексена.

Среди многочисленных других методов синтеза алкенов в результате реакции β-элиминирования отметим реакцию Кори–Винтера, катализируемое основанием расщепление сульфоксидов, селеноксидов и сульфонов, а также элиминирование из боранов.

Оригинальный и изящный метод синтеза олефинов в результате *син*-элиминирования был предложен И. Кори и Р. Винтером (1963). Циклические тионкарбонаты при нагревании с триалкилфосфитом (эфиром фосфористой кислоты) расщепляются до алкенов. Исходные тионкарбонаты получают при взаимодействии вицинальных (1,2-)диолов с тиокарбонилдиимидазолом (N,N-диимидазолилтиокетоном) при нагревании в апротонной среде в толуоле или ТГФ:

$$-\underset{OH}{\underset{|}{\overset{|}{C}}}-\underset{OH}{\underset{|}{\overset{|}{C}}}- + \underset{\text{тиокарбонилдиимидазол}}{Im-\underset{S}{\underset{\|}{C}}-Im} \xrightarrow{\text{толуол, } 110\ ^\circ C} \underset{\text{тиокарбонат}}{>C(-O-)-C(-O-)<,\ C{=}S} + 2\ \underset{\text{имидазол}}{Im{-}H}$$

$$\text{(>C—C<, O—C(=S)—O cyclic thiocarbonate)} + P(OR)_3 \xrightarrow{110-120\ ^\circ C} {>}C{=}C{<} + (RO)_3P{=}S + CO_2\ .$$

(75–95 %)

Реакция протекает строго стереоспецифично как *син*-элиминирование, что предопределяет конфигурацию конечного алкена, например:

$$\text{н-}C_4H_9CH(OH)\text{—}CH(OH)C_4H_9\text{-н} \xrightarrow[2)\ P(OCH_3)_3]{1)\ \text{(имидазолил)}_2C{=}S} \text{н-}C_4H_9CH{=}CHC_4H_9\text{-н} + (CH_3O)_3P{=}S + CO_2\ .$$

(92 %)

Конфигурация алкена определяется, таким образом, конфигурацией 1,2-диола. Реакция Кори–Винтера представляет собой превосходный стереоспецифический способ превращения 1,2-диолов в олефины:

$$\text{(3,3-диметилциклобутан-1,2-диил тионкарбонат)}{=}S \xrightarrow[115-120\ ^\circ C]{P(OC_4H_9)_3} \text{3,3-диметилциклобутен} + S{=}P(OC_4H_9)_3 + CO_2$$

(63 %)

Сульфоксиды, селеноксиды и сульфоны, содержащие атом водорода в β-положении, подвергаются β-элиминированию под действием алкоголят-ионов или более сильных оснований в протонной среде или ДМСО:

$$\text{>C(H)—C(S(=O)R)<} \xrightarrow[(CH_3)_3COH\ \text{или ДМСО}]{(CH_3)_3COK} {>}C{=}C{<} + RSO^{\ominus} + (CH_3)_3COH.$$

$$>C-C< \; (H, SO_2R) \xrightarrow[\text{ДМСО}]{CH_3CH_2O^{\ominus}Na^{\oplus}} >C=C< + RSO_2^{\ominus} + CH_3CH_2OH \, .$$

Направление элиминирования подчиняется правилу Гофмана. Сульфоксиды и селеноксиды, содержащие в α-положении электроноакцепторные C(O)R, COOR или CN-группы, очень легко подвергаются термическому *син*-элиминированию (см. гл. 17) с образованием α,β-ненасыщенных кетонов, сложных эфиров или нитрилов:

$$R^1C(=O)-CH(Se^{\oplus}(C_6H_5)O^{\ominus})-CHR^2(H) \xrightarrow{20-60\ ^\circ C} R^1C(=O)-CH=CHR^2 + C_6H_5SeOH \, .$$

Несколько по-другому происходит катализируемый основанием распад α-галогензамещенных сульфонов. Механизм этой реакции включает образование announced эписульфона в результате внутримолекулярного нуклеофильного S_Ni-замещения галогена с последующим отщеплением SO_2 из эписульфона:

$$RCH_2SO_2CHR(Cl) \xrightarrow{OH^{\ominus}} \left[R\ddot{C}H^{\ominus} \;\; CHR(Cl) \; (SO_2) \right] \longrightarrow \left[\underset{SO_2}{RCH-CHR} \right] \longrightarrow$$

эписульфон

$$\longrightarrow RCH=CHR + SO_2 \, .$$

Приведенная выше последовательность превращений известна как реакция Рамберга–Бэклунда.

Присоединение борана к алкенам (гл. 5, ч. 1) представляет собой обратимый процесс, при этом расщепление триалкилборанов с последующей рекомбинацией олефина и BH_3 приводит к образованию наиболее стабильных триалкилборанов. Среди триалкилборанов наиболее устойчивыми являются такие бораны, где бор связан с концевым атомом углерода. Таким образом, гидроборирование алкенов дает уникальную возможность синтеза алкенов-1 из изомерных им алкенов с двойной связью, расположенной внутри углерод-углеродной цепи:

$$\mathrm{RCH{=}CHCH_3 \xrightleftharpoons{BH_3;\ t^\circ} (RCH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}H)_3B \xrightleftharpoons{t^\circ} RCH_2CH{=}CH_2 + BH_3}.$$

В дополнение к этому существует еще один, более надежный, способ изомеризации нетерминального алкена в терминальный алкен. Высококипящий олефин $R^2CH{=}CH_2$ может вытеснить низкокипящий $RCH_2CH{=}CH_2$ из триалкилборана:t°

$$\mathrm{RCH_2CH_2CH_2BR^1_2 + R^2CH{=}CH_2 \xrightarrow{t^\circ} RCH_2CH{=}CH_2 + R^2CH_2CH_2BR^1_2}.$$

Так, например, 1-этилциклогексен можно изомеризовать в винилциклогексан с помощью следующей последовательности превращений:

$$\text{1-этилциклогексен (}\mathrm{CH_2CH_3}\text{)} \xrightarrow[\text{ТГФ}]{\mathrm{BH_3}} \left(\text{2-этилциклогексил}\right)_3\mathrm{B} \xrightarrow{\textit{н}\text{-}\mathrm{C_8H_{17}CH{=}CH_2};\ t^\circ}$$

$$\longrightarrow \text{циклогексил–}\mathrm{CH{=}CH_2}\ (62\%) + \left(\text{2-этилциклогексил}\right)_2\mathrm{B{-}CH_2CH_2C_8H_{17}}\text{-}\textit{н}.$$

Глава 11

СПИРТЫ, ПРОСТЫЕ ЭФИРЫ, ТИОЛЫ И СУЛЬФИДЫ

11.1. ОДНОАТОМНЫЕ СПИРТЫ

Спиртами называют соединения, которые содержат одну или несколько гидроксильных групп вместо атомов водорода в алканах. По числу гидроксильных групп спирты подразделяются на одноатомные, двухатомные, трехатомные и т.д. С другой стороны, одноатомные спирты можно рассматривать как производные воды, где один атом водорода замещен алкильной группой. Длины связей и валентные углы в метиловом спирте приведены на рис. 11.1.

Длина связи, Å	Валентный угол
C—H, 1,10	H—C—H, 109°
O—H, 0,96	H—C—O, 110°
C—O, 1,43	C—O—H, 109°

Рис.11.1. Строение метилового спирта

Валентные углы в 109 и 110° указывают на sp^3-гибридизацию не только атома углерода, но и кислорода. Длина связи O–H в спиртах примерно такая же, что и в воде. Две неподеленные пары электронов кислорода расположены на sp^3-гибридных орбиталях.

11.1.1. НОМЕНКЛАТУРА ОДНОАТОМНЫХ СПИРТОВ

Подобно другим классам органических соединений, для спиртов существует несколько различных способов названия. Согласно одной системе названий, спирты ROH называют по алкильной группе:

$CH_3CH_2CH_2CH_2OH$ — *н*-бутиловый спирт

$CH_3CH(CH_3)CH_2OH$ — изобутиловый спирт

$(CH_3)_3C–OH$ — *трет*-бутиловый спирт

В этой номенклатуре положение заместителя в алкильной группе спирта обозначается буквами греческого алфавита:

$\overset{\gamma}{Br}\overset{}{CH_2}\overset{\beta}{CH_2}\overset{\alpha}{CH_2}OH$ — γ-бромпропиловый спирт

$CH_3O\overset{\beta}{CH_2}\overset{\alpha}{CH_2}OH$ — β-метоксиэтиловый спирт

Если заместитель находится на конце длинной цепи, его обозначают последней буквой ω греческого алфавита, например ω-бромспирты $Br(CH_2)_nOH$. Такая система названий неудобна и неоднозначна.

В другой номенклатуре, называемой карбинольной, простейший спирт CH_3OH называется карбинол. Все остальные спирты рассматриваются как карбинол, в котором атомы водорода замещены на алкильные или арильные группы:

$$\begin{array}{c} C_2H_5 \\ | \\ CH_3{-}CH{-}OH \end{array} \qquad \begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ CH_3{-}C{-}OH \\ | \\ CH_3 \end{array} \qquad \begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ C_6H_5{-}C{-}OH \\ | \\ CH_3 \end{array}$$

метилэтилкарбинол триметилкарбинол диметилфенилкарбинол

В этой номенклатуре легко различаются первичные, вторичные и третичные спирты, имеющие соответственно одну, две или три группы при углероде, связанном с гидроксильной группой. Эта номенклатура удобна только для самых простых спиртов, но она совершенно неудовлетворительна в сложных случаях для названия спиртов, содержащих длинные, сильно разветвленные алкильные группы. В настоящее время эта номенклатура не рекомендуется.

В современной номенклатуре ИЮПАК для названия спиртов к названию углеводорода добавляется окончание «ол», т.е. спирты представляют собой класс алканолов. Для обозначения корня названия выбирают самую длинную цепь, содержащую функциональную OH-группу. Эту цепь нумеруют с того конца, к которому ближе всего находится гидроксильная группа. Заместители, в том числе атомы галогена, обозначаются в префиксе, а нумерация определяется OH-группой:

$$\begin{array}{l} \phantom{CH_3{-}}CH_3 \\ CH_3{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}{-}\underset{|}{CH}{-}\underset{|}{CH}{-}CH_3 \\ \phantom{CH_3{-}}CH_3\;CH_3\;\;OH \end{array} \qquad \begin{array}{l} \phantom{CH_3{-}}CH_3 \\ CH_3{-}\overset{|}{CH}{-}\underset{|}{CH}{-}CH_2OH \\ \phantom{CH_3{-}CH{-}}CH_2{-}CH_3 \end{array}$$

3,4,4-триметилпентанол-2 2-этил-3-метилбутанол-1

$$\begin{array}{l} CH_3{-}CH_2{-}\underset{|}{CH}{-}CH_2OH \\ \phantom{CH_3{-}CH_2{-}}CH_2{-}CH_2Cl \end{array}$$

4-хлор-2-этилбутанол-1

CH_3

OH

цис-3-метилциклопентанол

Некоторые спирты трудно называть как алканолы. Для них удобнее для CH_2OH-группы вводить термин гидроксиметил:

гидроксиметилциклобутан

транс-(3-гидроксиметил)-циклопентанол

11.1.2. ПОЛУЧЕНИЕ ОДНОАТОМНЫХ СПИРТОВ

11.1.2.а. ГИДРАТАЦИЯ АЛКЕНОВ

Кислотно-катализируемая гидратация алкенов лежит в основе промышленного способа получения этанола из этилена и пропанола-2 из пропилена (гл. 5, ч. 1).

Для получения других спиртов этот метод имеет весьма ограниченную область применения, поскольку гидратация алкенов часто сопровождается изомеризацией углеродного скелета за счет перегруппировок промежуточно образующихся карбокатионов (см. гл. 5, 9), что сильно сужает синтетические возможности этого, на первый взгляд очень простого, способа получения вторичных и третичных спиртов. В лабораторной практике его по существу вытеснил другой способ, основанный на реакции оксимеркурирования-демеркурирования алкенов.

11.1.2.б. ОКСИМЕРКУРИРОВАНИЕ — ДЕМЕРКУРИРОВАНИЕ АЛКЕНОВ

Эта реакция приводит к образованию индивидуальных спиртов и не сопровождается перегруппировкой. Направление реакции соответствует правилу Марковникова, реакция проводится в очень мягких условиях с выходами, близкими к количественному (подробно см. гл. 5, часть 1):

$$CH_3(CH_2)_3CH{=}CH_2 \xrightarrow[2)\ NaBH_4;\ H_2O]{1)\ (CH_3COO)_2Hg;\ ТГФ-H_2O} CH_3(CH_2)_3\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}H-CH_3 \ (96\%)$$

$$\text{1-метилциклопентен} \xrightarrow[2)\ NaBH_4;\ H_2O]{1)\ (CH_3COO)_2Hg;\ ТГФ-H_2O} \text{1-метилциклопентанол}\ (CH_3,\ OH)\ (92\%)$$

11.1.2.в. ГИДРОБОРИРОВАНИЕ АЛКЕНОВ С ПОСЛЕДУЮЩИМ ОКИСЛЕНИЕМ

Гидроборирование алкенов и последующее окисление боранов щелочным раствором перекиси водорода было подробно рассмотрено в главе 5. Отметим только, что направление процесса в целом соответствует антимарковниковскому присоединению воды к двойной связи:

$$CH_3CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}{=}CH_2 \xrightarrow[2)\ H_2O_2;\ NaOH]{1)\ BH_3;\ ТГФ} CH_3CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2OH\ (99\%),$$

$$CH_3(CH_2)_4CH{=}CH_2 \xrightarrow[2)\ H_2O_2;\ NaOH]{1)\ Sia_2BH;\ ТГФ} CH_3(CH_2)_4CH_2CH_2OH\ (99\%).$$

11.1.2.г. ВОССТАНОВЛЕНИЕ АЛЬДЕГИДОВ И КЕТОНОВ АЛЮМОГИДРИДОМ ЛИТИЯ ИЛИ БОРГИДРИДОМ НАТРИЯ

Оба реагента ($LiAlH_4$ и $NaBH_4$) восстанавливают альдегиды до первичных спиртов, а кетоны до вторичных. Боргидрид натрия предпочтительнее вследствие меньшей стоимости и безопасности в обращении. Он может быть использован даже в водном и спиртовом растворах, тогда как алюмогидрид лития реагирует с водой и со спиртом со взрывом и, кроме того, разлагается со взрывом при нагревании выше 120 °C в сухом состоянии:

$$CH_3(CH_2)_3CHO \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{1)\ NaBH_4;\ этанол} CH_3(CH_2)_3CH_2OH\ (85\%)$$

$$HO{-}C_6H_4{-}CHO \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{1)\ NaBH_4;\ этанол} HO{-}C_6H_4{-}CH_2OH\ (93\%)$$

$$C_6H_{11}{-}\underset{\displaystyle O}{\underset{\|}{C}}{-}C_6H_{11} \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{1)\ NaBH_4;\ этанол} C_6H_{11}{-}\overset{\displaystyle H}{\overset{|}{\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}}}{-}C_6H_{11}\ (88\%)$$

$$\text{циклобутанон} \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{1)\ LiAlH_4,\ эфир} \text{циклобутанол}\ (90\%)$$

$$(C_6H_5)_2CH{-}CHO \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{1)\ LiAlH_4} (C_6H_5)_2CHCH_2OH\ \ (97\%)$$

$$\text{камфора} \xrightarrow[\text{2) } H_3O^{\oplus}]{\text{1) } LiAlH_4\text{, эфир}} \textit{экзо}\text{-борнеол} \quad (95\%)$$

Однако алюмогидрид лития при 0–10 °С восстанавливает α,β-ненасыщенные альдегиды и кетоны до аллиловых спиртов, т.е. с сохранением углерод-углеродной двойной связи. Восстановлению в этом случае подвергается карбонильная группа:

$$\text{циклогексен-2-он} \xrightarrow[\text{2) } H_3O^{\oplus}\text{; 0 °C}]{\text{1) } LiAlH_4\text{, эфир; 0–10 °C}} \text{циклогексен-2-ол (94\%)} + \text{циклогексанол (6\%)}$$

$$C_6H_5\text{–CH=CH–CHO} \xrightarrow[\text{2) } H_3O^{\oplus}\text{; 0 °C}]{\text{1) } LiAlH_4\text{, эфир; 0 °C}} C_6H_5\text{–CH=CH–CH}_2\text{OH} \quad (90\%)$$

Та же самая реакция циклогексен-2-она с $NaBH_4$ приводит к смеси циклогексен-2-ола и циклогексанола в соотношении 1,5 : 1 в результате присоединения гидрид-иона как к карбонильному углероду, так и к углероду при двойной углерод-углеродной связи:

$$\text{циклогексен-2-он} \xrightarrow[\text{2) } H_3O^{\oplus}]{\text{1) } NaBH_4\text{, этанол}} \text{циклогексен-2-ол (59\%)} + \text{циклогексанол (41\%)}$$

Лучшим реагентом для избирательного восстановления карбонильной группы в α,β-ненасыщенных альдегидах и кетонах, не затрагивающим кратные двойные углерод-углеродные связи (гл. 16, ч. 3), является диизобутилалюминийгидрид (ДИБАЛ-Н):

$$\text{кетон} \xrightarrow[\text{бензол, 10 °C}]{\text{ДИБАЛ-Н}} \text{спирт (H, OH)} \quad (90\%)$$

11.1.2.д. ВОССТАНОВЛЕНИЕ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ И КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ ДО ПЕРВИЧНЫХ СПИРТОВ

Первичные спирты образуются при восстановлении сложных эфиров и карбоновых кислот алюмогидридом лития в эфире и ТГФ. Особенно удобен в препаративном отношении метод восстановления сложных эфиров алюмогидридом лития. Следует отметить, что боргидрид натрия не восстанавливает сложноэфирную и карбоксильную группы. Это позволяет проводить селективное восстановление карбонильной группы с помощью $NaBH_4$ в присутствии сложноэфирной и карбоксильной групп. Выходы продуктов восстановления редко бывают ниже 80%. Сложные эфиры можно восстанавливать и с помощью боргидрида лития:

$$C_6H_5C(=O)OC_2H_5 \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{1)\ LiAlH_4;\ \text{эфир}} C_6H_5CH_2OH + C_2H_5OH \quad (90\%)$$

$$CH_3CH_2CH{=}CHCOOC_2H_5 \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{1)\ LiAlH_4} CH_3CH_2CH{=}CHCH_2OH + C_2H_5OH \quad (91\%)$$

$$CH_3(CH_2)_{14}COOC_2H_5 \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{1)\ LiBH_4;\ \text{ТГФ},\ 65\ ^\circ C} CH_3(CH_2)_{15}OH + C_2H_5OH \quad (95\%)$$

$$C_6H_{11}{-}CH_2COOH \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{1)\ LiAlH_4;\ \text{эфир};\ 36\ ^\circ C} C_6H_{11}{-}CH_2CH_2OH \quad (97\%)$$

$$\underset{\text{олеиновая кислота}}{CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7COOH} \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{1)\ LiAlH_4;\ \text{ТГФ},\ 65\ ^\circ C}$$

$$\longrightarrow \underset{Z\text{-9-октадецен-1-ол}}{CH_3(CH_2)_7(H)C{=}C(H)(CH_2)_7CH_2OH} \quad (87\%)$$

$$CH_3{-}C(=O){-}CH_2CH_2COOC_2H_5 \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{1)\ NaBH_4} CH_3CH(OH)CH_2CH_2COOC_2H_5 \quad (85\%)$$

этиловый эфир γ-оксивалериановой кислоты

Восстановление карбонильной группы комплексными гидридами относится к реакциям нуклеофильного присоединения, характерным для карбонильной группы (гл. 16, ч. 3). Роль нуклеофильного агента в этом случае выполняет гидрид-ион, при этом атом углерода карбонильной группы изменяет гибридизацию с sp^2 до sp^3:

$$R_2C^{\delta\oplus}{=}O^{\delta\ominus} \xrightarrow{H^{\ominus}} R_2C(H)O^{\ominus} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} R_2C(H)OH + H_2O.$$

11.1.2.е. СИНТЕЗ СПИРТОВ ИЗ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С ПОМОЩЬЮ МАГНИЙОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Здесь будут приведены только отдельные примеры. Подробнее о синтезах с магнийорганическими соединениями см. в гл. 19 (ч. 3):

$$C_6H_{11}{-}MgBr \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{1)\ CH_2O;\ \text{эфир}} C_6H_{11}{-}CH_2OH \quad (65\%)$$

$$(CH_3)_2CHCH_2CHO \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{1)\ PhMgBr,\ \text{эфир}} (CH_3)_2CHCH_2CH(OH){-}Ph \quad (73\%)$$

$$\text{циклогексанон} \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{1)\ CH_3CH_2MgBr,\ \text{эфир}} \text{1-этилциклогексанол (C(OH)CH}_2\text{CH}_3) \quad (89\%)$$

$$CH_3(CH_2)_3COOC_2H_5 \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{1)\ CH_3MgBr,\ \text{эфир}} CH_3(CH_2)_3C(OH)(CH_3)_2 \quad (85\%).$$

11.1.2.ж. ВОССТАНОВЛЕНИЕ ЭПОКСИДОВ (ОКСИРАНОВ) С ПОМОЩЬЮ АЛЮМОГИДРИДА ЛИТИЯ

Эпоксиды под действием $LiAlH_4$ в эфире или ТГФ превращаются в спирты. Реакция состоит в нуклеофильной атаке гидрид-иона по наименее замещенному или пространственно незатрудненному атому углерода с образованием вторичного или третичного спирта. Раскрытие эпоксидного кольца происходит в результате аксиальной атаки гидрид-иона.

$$C_6H_5CH\text{—}CH_2 \text{ (эпоксид)} \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{1)\ LiAlH_4;\ \text{эфир}} C_6H_5CH(OH)\text{—}CH_3$$

$$(CH_3)_3C\text{-циклогексеноксид} \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{1)\ LiAlH_4;\ \text{эфир}} (CH_3)_3C\text{-циклогексанол (H, OH)}$$

$$(CH_3)_2C\text{—}CH(CH_3) \text{ (эпоксид)} \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{1)\ LiAlD_4;\ \text{эфир}} HO\text{—}C(CH_3)_2\text{—}CH(D)CH_3$$

Эпоксидное кольцо размыкается также под действием диалкилкупратов лития (гл. 19, ч. 3). В качестве примера приведем образование *транс*-2-метилциклогексанола при взаимодействии циклогексаноксида с диметилкупратом лития:

$$\text{циклогексаноксид} + (CH_3)_2\overset{\ominus}{Cu}\overset{\oplus}{Li} \xrightarrow[2)\ H_2O]{1)\ \text{эфир}} \text{транс-2-метилциклогексанол}$$

11.1.2.з. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АЛКИЛГАЛОГЕНИДОВ И АЛКИЛТОЗИЛАТОВ С СУПЕРОКСИДОМ КАЛИЯ

Один из самых современных методов получения спиртов заключается во взаимодействии алкилгалогенидов и тозилатов с избытком супероксида калия KO_2 в ДМСО в присутствии 18-краун-6-полиэфира:

$$RX + KO_2 \xrightarrow[\text{ДМСО; } 25°C]{18\text{-краун-6}} ROH \quad (35\text{–}75\%)$$

В качестве побочных продуктов всегда получаются алкены, выход которых, естественно, возрастает при синтезе вторичных спиртов. Примером может служить получение октанола-1 и октанола-2 из 1-йодоктана и 2-йодоктана соответственно:

$$CH_3(CH_2)_6CH_2I + KO_2 \xrightarrow[\text{ДМСО; } 25°C]{18\text{-краун-6}}$$

$$\longrightarrow \underset{(63\%)}{CH_3(CH_2)_6CH_2OH} + \underset{(3\%)}{CH_3(CH_2)_5CH{=}CH_2} + \underset{(12\%)}{CH_3(CH_2)_6CHO}$$

$$CH_3(CH_2)_5\underset{\displaystyle I}{CH}CH_3 + KO_2 \xrightarrow[\text{ДМСО, 25 °C}]{\text{18-краун-6}} \underset{(48\%)}{CH_3(CH_2)_5\underset{\displaystyle OH}{CH}CH_3} +$$

$$+ \underset{(48\%)}{CH_3(CH_2)_5CH{=}CH_2} + CH_3(CH_2)_4{-}CH{=}\underset{\displaystyle CH_3}{CH}$$

$$\underset{\textit{цис-}}{(CH_3)_3C{-}\langle H \rangle{-}OTs} + KO_2 \xrightarrow[\text{ДМСО, 20 °C}]{\text{18-краун-6}} \underset{(95\%)\ \textit{транс-}}{(CH_3)_3C{-}\langle H \rangle{-}OH}$$

Замещение галогена или тозилоксигруппы на гидроксил сопровождается полным обращением конфигурации у асимметрического атома углерода, и из тозилата (*S*)-октанола-2 был получен (*R*)-октанол-2 с оптической чистотой 97–99%:

$$H\cdots\overset{\displaystyle C_6H_{13}}{\underset{\displaystyle CH_3}{C}}{-}OTs \xrightarrow[\text{2) } H_2O]{\text{1) } KO_2\text{; 18-краун-6; ДМСО}} HO\cdots\overset{\displaystyle C_6H_{13}}{\underset{\displaystyle CH_3}{C}}{-}H$$

При использовании стехиометрических количеств алкилгалогенидов и супероксида калия вместо спиртов образуются взрывоопасные диалкилпероксиды ROOR.

Метанол получают в промышленности из оксида углерода (II) и водорода (синтез-газ) над сложным катализатором, состоящим из меди, оксидов цинка и хрома (III), в жестких условиях (гл. 28, ч. 3):

$$CO + 2H_2 \xrightarrow[\text{250°C, 50–100 атм}]{Cu{-}ZnO{-}Cr_2O_3} CH_3OH$$

Интересно отметить, что над родиевым или рутениевым катализатором вместо метанола получается этиленгликоль (гл. 28, ч. 3):

$$2CO + 3H_2 \xrightarrow{\text{Rh или Ru}} HO{-}CH_2CH_2{-}OH.$$

11.1.3. СВОЙСТВА ОДНОАТОМНЫХ СПИРТОВ

Многие свойства спиртов обусловлены наличием гидроксильной группы. Температура кипения метанола на 150 °С выше, чем этана, несмотря на то что их молярные массы близки. Этанол имеет температуру кипения на 123° выше, чем пропан и т.д. С другой стороны, этанол кипит на 104° выше, чем изомерный ему газообразный диметиловый эфир (табл. 11.1). Эти особенности

Таблица 11.1

Физические свойства спиртов и простых эфиров

Спирт	Формула	Температура плавления, °C	Температура кипения, °C	Плотность, г/моль
1	2	3	4	5
Метанол	CH_3OH	−97	64,5	0,79
Этанол	CH_3CH_2OH	−114	78	0,78
Пропанол-1	$CH_3CH_2CH_2OH$	−126	97	0,80
Пропанол-2	$CH_3CH(OH)CH_3$	−89	82,5	0,79
Бутанол-1	$CH_3(CH_2)_3OH$	−90	117	0,81
Бутанол-2	$CH_3CH(OH)CH_2CH_3$	−115	99,5	0,81
2-Метилпропанол-1	$(CH_3)_2CHCH_2OH$	−108	108	0,80
2-Метилпропанол-2 (*трет*-бутиловый спирт)	$(CH_3)_3C{-}OH$	25	82	0,79
Пентанол-1	$CH_3(CH_2)_4OH$	−79	138	0,82
Пентанол-2	$CH_3CH(OH)CH_2CH_2CH_3$	—	119	0,81
2,2-Диметилпропанол-1 (*нео*-пентиловый спирт)	$(CH_3)_3CCH_2OH$	52	113	0,81
Циклопентанол	цикло-C_5H_9OH	−19	141	0,95
Гексанол-1	$CH_3(CH_2)_5OH$	−52	156	0,82
Циклогексанол	цикло-$C_6H_{11}OH$	25	162	0,96
Гептанол-1	$CH_3(CH_2)_6OH$	−34	176	0,82
Октанол-1	$CH_3(CH_2)_7OH$	−16	194	0,83
Нонанол-1	$CH_3(CH_2)_8OH$	−6	214	0,83
Деканол-1	$CH_3(CH_2)_9OH$	6	233	0,83
Пропен-2-ол-1 (аллиловый спирт)	$CH_2{=}CHCH_2OH$	−129	97	0,86
Фенилметанол (бензиловый спирт)	$C_6H_5CH_2OH$	−15	205	1,05
Дифенилметанол (дифенилкарбинол)	$(C_6H_5)_2CHOH$	69	298	—

1	2	3	4	5
Трифенилметанол (трифенилкарбинол)	$(C_6H_5)_3COH$	162	380	—
Этиленгликоль	CH_2OHCH_2OH	−11,5	198	1,10
1,2-Пропиленгликоль	$CH_3CH(OH)CH_2OH$	−8	188	1,07
Диэтиленгликоль	$HOCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$	−10	245	1,12
Триэтиленгликоль	$HOCH_2CH_2OCH_2CH_2-$ $-OCH_2CH_2OH$	5	285	1,12
Глицерин	$HOCH_2CH(OH)CH_2OH$	18	290	1,26
Диметиловый эфир этиленгликоля (1,2-диметоксиэтан, моноглим)	$CH_3OCH_2CH_2OCH_3$	−58	85	0,86
Диметиловый эфир диэтиленгликоля (диглим)	$CH_3O(CH_2CH_2O)_2CH_3$	−64	162	0,93
Диметиловый эфир триэтиленгликоля (триглим)	$CH_3O(CH_2CH_2O)_3CH_3$	−45	218	0,98
Диметиловый эфир тетраэтиленгликоля (тетраглим)	$CH_3O(CH_2CH_2O)_4CH_3$	−30	275	1,01
Тетрагидрофуран		−108	65	0,88
Моноэтиловый эфир этиленгликоля (этилцеллозольв)	$C_2H_5OCH_2CH_2OH$	−90	135	0,93
Монометиловый эфир этиленгликоля (метилцеллозольв)	$CH_3OCH_2CH_2OH$	−85	124	0,96
Монометиловый эфир диэтиленгликоля	$CH_3O(CH_2CH_2O)_2H$	−70	194	1,01
1,4-Диоксан	O O (ring)	12	101	1,03
Анизол	$C_6H_5OCH_3$	−37	154	0,99

спиртов объясняются образованием прочной межмолекулярной водородной связи. Наличие межмолекулярных водородных связей обусловливает высокие температуры кипения низших спиртов по сравнению с другими соединениями близкой молярной массы, а также превосходную растворимость низших спиртов в воде, где возникают межмолекулярные водородные связи между молекулами спирта и воды.

11.1.3.а. СПИРТЫ КАК СЛАБЫЕ ОН-КИСЛОТЫ

Образование межмолекулярной водородной связи в конденсированной фазе определяет различие в кислотности первичных, вторичных и третичных спиртов в газовой и конденсированной фазах. В газовой фазе кислотность спиртов уменьшается в ряду (гл. 3)

$$(CH_3)_3COH > (CH_3)_2CHOH > CH_3CH_2OH > CH_3OH > H_2O,$$

тогда как в водном растворе и в конденсированной фазе наблюдается прямо противоположная последовательность:

$$H_2O > CH_3OH > CH_3CH_2OH > (CH_3)_2CHOH > (CH_3)_3COH.$$

В табл. 11.2 приведены величины pK_a некоторых спиртов в водном растворе, которые наглядно иллюстрируют уменьшение кислотных свойств при переходе от первичных к третичным спиртам. При введении электроноакцепторных заместителей — фтора, хлора, цианогруппы и др. — величина pK_a уменьшается, что соответствует усилению кислотных свойств, и $(CF_3)_3COH$ по своей кислотности лишь немного уступает карбоновым кислотам.

Различие в кислотности этанола и 2-фторэтанола, а также этанола и 2,2,2-трифторэтанола может быть описано с помощью индуктивного эффекта ($-I$) атома фтора. На рис. 11.2 представлена энергетическая диаграмма для диссоциации 2-фторэтанола. Свободная энергия диссоциации $\Delta G_1°$ для 2-фторэтанола ниже, чем $\Delta G_2°$ для этанола ($\Delta G_2° > \Delta G_1°$), поскольку $pK_a(CH_3CH_2OH) >$ $> pK_a(FCH_2CH_2OH)$. Согласно основному закону термодинамики Гиббса, $\Delta G° = -RT\ln K$, поэтому величины $\Delta G°$ и $K_{дисс}$ обратно пропорциональны. Процессы, характеризующиеся меньшими значениями константы равновесия, имеют большую свободную энергию и наоборот. Уменьшение свободной энергии для диссоциации 2-фторэтанола может быть легко интерпретировано в

Таблица 11.2

Кислотность спиртов в водном растворе

ROH	pK_a
$(CH_3)_3C{-}OH$	18,0
$(CH_3)_2CHOH$	17,1
CH_3CH_2OH	15,9
CH_3OH	15,5
HOH	15,7
$ClCH_2CH_2OH$	14,3
FCH_2CH_2OH	13,9
CF_3CH_2OH	12,4
$CF_3CH_2CH_2OH$	14,6
$CF_3CH_2CH_2CH_2OH$	15,4
$(CF_3)_3COH$	5,4

терминах электростатического взаимодействия диполя связи $C^{+\delta}{-}F^{-\delta}$ и отрицательного заряда на атоме кислорода алкоксид-иона $\overset{-\delta}{F}\diagdown\overset{+\delta}{CH_2}\diagup CH_2\diagdown O^-$. Положительный конец диполя связи $C^{+\delta}{-}F^{-\delta}$ расположен ближе к отрицательно заряженному атому кислорода, чем его отрицательный конец. Поэтому электростатические силы притяжения преобладают над отталкиванием двух одноименно заряженных частиц, а это стабилизирует анион $FCH_2CH_2O^-$ относительно аниона $CH_3CH_2{-}O^-$.

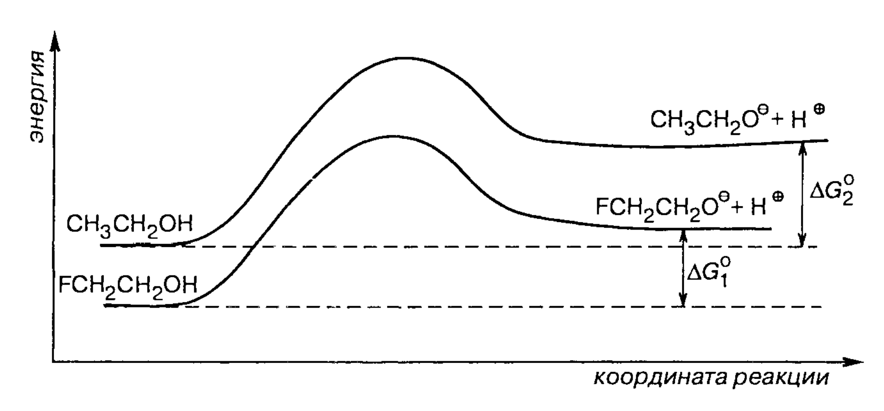


Рис.11.2 Энергетическая диаграмма диссоциации 2-фторэтанола и этанола

Стабилизация аниона 2-фторэтанола приводит к уменьшению свободной энергии диссоциации FCH_2CH_2OH относительно CH_3CH_2OH. Тот же самый, но значительно более сильный отрицательный индуктивный эффект трех атомов фтора обусловливает усиление кислотных свойств 2,2,2-трифторэтанола. Величина индуктивного эффекта уменьшается по мере того, как возрастает расстояние между диполем и атомом, несущим заряд, и 3-фторпропанол должен проявлять свойства более слабой кислоты, чем 2-фторэтанол. Атомы галогена, стабилизирующие алкоксид-ион, обладают $-I$-эффектом, а алкильные группы, дестабилизирующие алкоксид-ион, обладают $+I$-эффектом. Действительно, pK_a третичного бутилового спирта в конденсированной фазе и воде выше, чем для первичных и вторичных спиртов (табл. 11.2). Другое возможное объяснение более низкой кислотности *трет*-бутилового спирта, не связанное с проявлением $+I$-эффекта метильных групп, состоит в том, что *трет*-бутильная группа создает сильные стерические препятствия для образования прочной межмолекулярной водородной связи. Если образование сильной межмолекулярной водородной связи в растворе играет решающую роль в диссоциации воды, спиртов и других О—Н-кислот (гл. 3, ч. 1), третичные спирты должны обладать свойствами более слабой О—Н-кислоты по сравнению с первичными из-за стерических препятствий для межмолекулярной водородной связи.

Спирты как слабые О—Н-кислоты реагируют с щелочными, щелочноземельными металлами, алюминием, галлием и таллием с образованием ионных или ковалентных алкоголятов:

$$(CH_3)_3COH + K \rightarrow (CH_3)_3COK + H_2,$$

$$(CH_3)_2CHOH + Al \rightarrow [(CH_3)_2CHO]_3Al + H_2,$$

$$CH_3OH + Mg \rightarrow (CH_3O)_2Mg + H_2.$$

Алкоголяты могут быть получены при действии на спирты сильных оснований — гидридов или амидов щелочных или щелочноземельных металлов, а также реактивов Гриньяра.

Спирты проявляют свойства не только слабых кислот, но также и слабых оснований Льюиса, т.е. они обладают амфипротонными свойствами. Как основания Льюиса спирты образуют донорно-акцепторные комплексы с галогенидами и оксигалогенидами фосфора, серы или с другими кислотами Льюиса. С сильными минеральными кислотами спирты образуют соли алкоксония. На этих свойствах основаны многие важные реакции спиртов, среди которых следует выделить замещение гидроксильной группы на галоген, т.е. превращение спиртов в алкилгалогениды, дегидратацию спиртов и этерификацию спиртов с помощью органических и неорганических кислот и их производных.

11.1 3.6 ЗАМЕЩЕНИЕ ГИДРОКСИЛЬНОЙ ГРУППЫ НА ГАЛОГЕН. ПОЛУЧЕНИЕ АЛКИЛГАЛОГЕНИДОВ

Замещение гидроксильной группы на галоген принадлежит к числу наиболее важных реакций в повседневной практике органического синтеза, играющих ключевую роль в самых разнообразных химических превращениях. Существует большое число методов замены гидроксильной группы спирта на галоген. Они отличаются различной региоселективностью и стереоселективностью, а выходы спиртов колеблются в весьма широких пределах. Старые методы замещения гидроксила на галоген основаны на реакции спиртов с галогеноводородами, а также с галогенидами или оксигалогенидами фосфора и серы.

Получение алкилгалогенидов из спирта и галогеноводородов

$$ROH + HHal \rightarrow RHal + H_2O$$

Реакционная способность галогеноводородов уменьшается в ряду HI > HBr > HCl >> HF. Скорость реакции с HF слишком мала для прямого превращения спиртов в алкилфториды. Скорость реакции замещения резко снижается в ряду третичный > вторичный > первичный спирт. Для получения третичных алкилгалогенидов обычно достаточно насытить третичный спирт газообразным галогеноводородом при 0–10 °C или обработать водной соляной, бромистоводородной или йодистоводородной кислотой в течение короткого промежутка времени при 0–20 °C. Для получения первичных и вторичных алкилбромидов и алкилйодидов обычно требуется нагревание смеси спирта, концентрированной бромистоводородной или йодистоводородной кислоты и концентрированной серной кислоты в течение нескольких часов. Вместо концентрированных водных растворов HBr и HI можно использовать бромиды и йодиды натрия и калия и концентрированную серную кислоту. Выходы алкилгалогенидов по этому методу обычно составляют 75–90%:

$$CH_3CH_2CH_2CH_2OH \xrightarrow[2\ ч]{48\%\ HBr\ +\ H_2SO_4,\ 120°C} \underset{(95\%)}{CH_3CH_2CH_2CH_2Br} + H_2O$$

$$\text{1-метилциклогексанол} \xrightarrow[эфир,\ 0°C]{HCl\ (газ)} \underset{(90\%)}{\text{1-хлор-1-метилциклогексан}} + H_2O$$

$$CH_3(CH_2)_4OH \xrightarrow[H_2O]{HCl;\ ZnCl_2} \underset{(76\%)}{CH_3(CH_2)_4Cl} + H_2O$$

$$(CH_3)_3COH \xrightarrow[10\ мин]{HCl;\ H_2O,\ 20\ °C} \underset{(94\%)}{(CH_3)_3CCl} + H_2O$$

$$\underset{\substack{|\\OH}}{CH_3CHCH_2CH_3} \xrightarrow{NaBr\ +\ конц.\ H_2SO_4,\ 60°C}$$

$$\longrightarrow \underset{\substack{|\\Br\ (60\%)}}{CH_3CHCH_2CH_3} + NaHSO_4 + H_2O$$

$$HOCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OH \xrightarrow[80\ °C]{KI + 85\%\ H_3PO_4} \underset{(78\%)}{I(CH_2)_6I} + KH_2PO_4 + H_2O$$

Спирты как слабые основания Льюиса при протонировании образуют соли алкоксония. Протонирование гидроксильной группы превращает «плохую» уходящую группу OH в «хорошую» уходящую группу — воду:

$$ROH + HBr \rightleftharpoons R\overset{\oplus}{O}H_2\overset{\ominus}{Br}.$$

Механизм последующего нуклеофильного замещения зависит от природы радикала спирта. Для первичных спиртов реализуется S_N2-механизм замещения воды в катионе алкоксония на галоген:

$$Br^{\ominus} + RCH_2OH_2^{\oplus} \xrightarrow{S_N2} RCH_2Br + H_2O,$$

$$I^{\ominus} + RCH_2OH_2^{\oplus} \xrightarrow{S_N2} RCH_2I + H_2O.$$

Хлорид-ион в гидроксилсодержащих растворителях сильно сольватирован и проявляет свойства более слабого нуклеофильного агента по сравнению с бромид- и йодид-ионами. Поэтому для получения алкилхлоридов при взаимодействии первичных спиртов с соляной кислотой используют электрофильный катализатор — безводный хлорид цинка. Смесь соляной кислоты и хлорида цинка носит название реактива Лукаса. Хлорид цинка как жесткая кислота Льюиса координируется по атому кислорода, облегчая тем самым замещение гидроксильной группы под действием хлорид-иона:

$$RCH_2OH + ZnCl_2 \rightleftharpoons RCH_2{-}\overset{\oplus}{O}\begin{smallmatrix}H\\ \overset{\ominus}{Z}nCl_2\end{smallmatrix},$$

$$Cl^{\ominus} + R{-}CH_2{-}\overset{\oplus}{O}\begin{smallmatrix}H\\ \overset{\ominus}{Z}nCl_2\end{smallmatrix} \longrightarrow RCH_2Cl + Zn(OH)Cl_2^{\ominus}.$$

Реакционная способность спиртов по отношению к реактиву Лукаса уменьшается в ряду $C_6H_5CH_2OH > CH_2{=}CHCH_2OH > R_3C{-}OH > R_2CHOH > RCH_2OH$.

Третичные спирты и, по-видимому, вторичные спирты взаимодействуют с галогеноводородом по механизму S_N1 с образованием карбокатиона в качестве интермедиата. При превращении третичного спирта в третичный алкилгалогенид в реакционной смеси в высокой концентрации находится более сильный нуклеофильный агент, чем вода, — галогенид-ион:

$$R_3COH + \overset{\oplus}{H} \xrightleftharpoons{\text{быстро}} R_3C{-}\overset{\oplus}{O}H_2 \xrightleftharpoons{\text{медленно}} R_3\overset{\oplus}{C} + H_2O \rightleftharpoons$$

$$\xrightleftharpoons{Hal^{\ominus};\ \text{быстро}} R_3C{-}Hal + H_2O.$$

Поэтому карбокатион стабилизируется не выбросом протона или рекомбинацией с молекулой воды, а с помощью захвата галогенид-иона, как наиболее сильного из конкурентов нуклеофила.

Другой важной характерной особенностью процессов с участием карбокатионов являются перегруппировки. Атом водорода при соседнем атоме углерода может мигрировать с парой электронов в виде гидрид-иона к карбокатионному центру. Это смещение носит название 1,2-гидридного сдвига. Подобного рода перегруппировки наблюдаются очень часто, их роль особенно возрастает тогда, когда в результате 1,2-гидридного сдвига образуется более стабильный карбокатион:

$$(H{:}){-}C{-}\overset{\oplus}{C} \longrightarrow \overset{\oplus}{C}{-}C{-}H$$

Так, например, при нагревании 3-метилбутанола-2, насыщенного газообразным бромистым водородом, в качестве единственного продукта реакции образуется 2-бром-2-метилбутан вместо 2-бром-3-метилбутана — «нормального» продукта замещения гидроксила на галоген. Ниже приведена предполагаемая последовательность превращений, включающая изомеризацию вторичного карбокатиона в более стабильный третичный карбокатион за счет 1,2-гидридного сдвига:

$$CH_3\underset{OH}{CH}{-}\underset{CH_3}{CH}{-}CH_3 \xrightleftharpoons{HBr;\ 0\text{–}20^\circ C} CH_3{-}\underset{\oplus OH_2}{CH}{-}\underset{CH_3}{CH}{-}CH_3 \xrightleftharpoons{-H_2O}$$

$$\rightleftharpoons CH_3{-}\overset{\oplus}{C}H{-}\underset{CH_3}{\overset{(H)}{C}}{-}CH_3 \longrightarrow CH_3CH_2{-}\underset{CH_3}{\overset{\oplus}{C}}{-}CH_3 \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{Br^{\ominus}} CH_3CH_2\underset{CH_3}{\overset{Br}{C}}{-}CH_3 \qquad (64\%)$$

Перегруппировка наблюдается и в том случае, когда два карбокатиона близки по стабильности. При нагревании с бромистоводородной кислотой и пентанол-2, и пентанол-3 образуют смесь 2-бромпентана и 3-бромпентана, хотя и в различном соотношении. По-видимому, оба изомерных продукта образуются за счет перегруппировки двух вторичных карбокатионов.

$$CH_3\underset{OH}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_2CH_3 \xrightarrow{HBr} CH_3\underset{Br}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_2CH_3\ (86\%) + CH_3CH_2\underset{Br}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3\ (14\%)$$

$$CH_3CH_2\underset{OH}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3 \xrightarrow{HBr} CH_3\underset{Br}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_2CH_3\ (20\%) + CH_3CH_2\underset{Br}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3\ (80\%)$$

$$CH_3\overset{\oplus}{C}HCH_2CH_2CH_3 \underset{}{\overset{\text{1,2-гидридный сдвиг}}{\rightleftharpoons}} CH_3CH_2\overset{\oplus}{C}HCH_2CH_3$$

$$CH_3\overset{\oplus}{C}HCH_2CH_2CH_3 \xrightarrow{Br^{\ominus}} CH_3\underset{Br}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_2CH_3 \qquad CH_3CH_2\overset{\oplus}{C}HCH_2CH_3 \xrightarrow{Br^{\ominus}} CH_3CH_2\underset{Br}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3$$

Перегруппировка может происходить не только при 1,2-миграции гидрид-иона, но также в результате скелетной изомеризации, когда мигрирует алкильная группа. Так, например, если структурные факторы способствуют образованию третичного карбокатиона, первичный спирт претерпевает перегруппировку Вагнера—Меервейна. В качестве примера приведем превращение неопентилового спирта в 2-бром-2-метилбутан:

$$(CH_3)_3CCH_2OH + HBr \rightleftharpoons (CH_3)_2\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}CH_2\overset{\oplus}{O}H_2 \rightleftharpoons \left[(CH_3)_2\underset{(CH_3)}{\underset{|}{C}}-\overset{\oplus}{C}H_2\right] \longrightarrow$$

$$\longrightarrow (CH_3)_2\overset{\oplus}{C}CH_2CH_3 \xrightarrow{Br^-} (CH_3)_2\underset{Br}{\underset{|}{C}}CH_2CH_3$$

$$(CH_3)_3C-\underset{OH}{\underset{|}{\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}}}H \overset{H^+}{\rightleftharpoons} (CH_3)_3C-\underset{\oplus OH_2}{\underset{|}{\overset{H}{\overset{|}{C}}}}-CH_3 \rightleftharpoons \left[CH_3-\underset{CH_3}{\underset{|}{\overset{(CH_3)}{\overset{|}{C}}}}-\overset{\oplus}{C}HCH_3\right] \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{\text{1,2-}CH_3\text{-сдвиг}} CH_3-\underset{CH_3}{\underset{|}{\overset{\oplus}{C}}}-\underset{H}{\underset{|}{\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}}}-CH_3 \xrightarrow{Br^{\ominus}} CH_3-\underset{CH_3}{\underset{|}{\overset{Br}{\overset{|}{C}}}}-\underset{H}{\underset{|}{\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}}}-CH_3$$

Пентанол-1 в тех же условиях образует только 1-бромпентан без продуктов перегруппировки, и это превращение, несомненно, протекает по S_N2-механизму. Однако первичные спирты с разветвленной цепью дают уже некоторое количество изомерного галогенида:

$$\underset{\underset{CH_3}{|}}{CH_3CHCH_2OH} \xrightarrow[100°C]{HBr,\ H_2SO_4} \underset{\underset{(80\%)}{\underset{CH_3}{|}}}{CH_3CHCH_2Br} + \underset{(20\%)}{CH_3-\overset{\overset{CH_3}{|}}{\underset{\underset{CH_3}{|}}{C}}-Br}.$$

Таким образом, замещение гидроксильной группы спиртов на галоген под действием галогеноводородов без изомеризации осуществляется только для третичных спиртов и *н*-алканолов-1. Для получения индивидуальных алкилгалогенидов из спиртов, способных к изомеризации или перегруппировке, следует применять другие препаративные методы.

Получение алкилгалогенидов из спиртов и галогенидов фосфора

Для превращения спиртов в алкилгалогениды применяют различные три- и пентагалогениды фосфора: PBr_3; PCl_5; $POCl_3$ или PI_3, получаемый из красного фосфора и йода непосредственно во время реакции. Для первичных и вторичных спиртов на три моля спирта можно расходовать только один моль трехбромистого или трехйодистого фосфора:

$$3\ ROH + PBr_3 \rightarrow 3\ RBr + H_3PO_3.$$

Галогениды и оксигалогениды фосфора относятся к умеренно сильным кислотам Льюиса, а их анионы выполняют роль нуклеофильного агента. Механизм реакции замещения гидроксильной группы на бром или йод в реакции спиртов с PBr_3 или PI_3 заключается в образовании протонированной формы алкилдибромфосфита в качестве интермедиата с последующей нуклеофильной атакой бромид- или йодид-иона и отщеплением уходящей группы $HOPX_2$. Первая стадия этого процесса по существу представляет собой нуклеофильное замещение у атома фосфора под действием спирта как нуклеофильного агента:

$$RCH_2\ddot{O}H + PBr_3 \longrightarrow RCH_2-\underset{\underset{H}{|}}{\overset{\oplus}{O}}-PBr_2 + Br^{\ominus}.$$

$$Br^{\ominus}: + RCH_2-\underset{\underset{H}{|}}{\overset{\oplus}{O}}-PBr_2 \longrightarrow RCH_2Br + HOPBr_2.$$

Образующийся в результате двухстадийного процесса $HOPBr_2$ далее реагирует со спиртом по аналогичному механизму, и в ко-

нечном итоге все три атома галогена PBr_3 или PI_3 принимают участие в реакции замещения гидроксила на галоген:

$$(CH_3)_2CHCH_2OH + PBr_3 \xrightarrow[\text{эфир}]{0\,^\circ C} (CH_3)_2CHCH_2Br \quad (60\%)$$

$$\text{(тетрагидрофурил)}-CH_2OH + PBr_3 \xrightarrow[\text{эфир}]{37\,^\circ C} \text{(тетрагидрофурил)}-CH_2Br \quad (80\%).$$

Замещение гидроксильной группы на галоген под действием PBr_3 и других галогенидов и оксигалогенидов фосфора происходит с инверсией конфигурации у асимметрического атома углерода, связанного с гидроксильной группой. Замещение гидроксила на галоген под действием PBr_3, PI_3, PCl_5, $POCl_3$ часто сопровождается изомеризацией и перегруппировками. Это неудивительно, если принять во внимание, что галогениды и оксигалогениды фосфора проявляют свойства типичных кислот Льюиса, способствующих этим нежелательным процессам. Пентанол-3 в реакции с трехбромистым фосфором в эфире образует 85% 3-бромпентана и 15% 2-бромпентана — продукта перегруппировки. 3-Метилбутанол-2 и неопентиловый спирт с трехбромистым фосфором также дают смесь изомерных галогенидов, в которой доминирует продукт изомеризации. Степень изомеризации и перегруппировки здесь ниже, чем в реакциях замещения под действием HBr и других галогеноводородов, но все-таки весьма велика:

$$CH_3CH_2CH(OH)CH_2CH_3 \xrightarrow[\text{эфир, }0\,^\circ C]{PBr_3} CH_3CH_2CH(Br)CH_2CH_3\ (85\%) + CH_3CH(Br)CH_2CH_2CH_3\ (15\%)$$

$$CH_3CH(OH)CH(CH_3)CH_3 \xrightarrow[\text{эфир, }20\,^\circ C]{PBr_3} CH_3CH(Br)CH(CH_3)CH_3\ (10\%) + CH_3CH_2C(CH_3)(Br)CH_3\ (90\%)$$

$$(CH_3)_3CCH_2OH \xrightarrow[\text{хинолин}]{PBr_3} (CH_3)_3CCH_2Br\ (63\%) + (CH_3)_2C(Br)CH_2CH_3\ (26\%) + CH_3CH(Br)CH(CH_3)_2\ (11\%)$$

Применение третичных оснований, таких, как пиридин, хинолин, N,N-диметиланилин, в смеси с PBr_3, PI_3, PCl_5, $POCl_3$ несколько уменьшает долю продукта перегруппировки, но не устраняет ее. Таким образом, галогениды и оксигалогениды фосфора не могут быть рекомендованы в качестве региоселективных и тем более региоспецифических реагентов для замещения спиртовой гидроксильной группы. Эти реагенты следует применять только в наиболее простых случаях, где перегруппировка и изомеризация невозможны.

Получение алкилхлоридов из спиртов и тионилхлорида

Тионилхлорид превращает первичные и вторичные спирты в алкилхлориды с выходом 70–90%. Третичные спирты преимущественно подвергаются дегидратации при взаимодействии с $SOCl_2$ с образованием алкенов. Следует различать две разновидности этой реакции: в присутствии или в отсутствие основания (пиридин, триэтиламин, диметиланилин и другие третичные амины):

$$ROH + SOCl_2 \xrightarrow[\text{бензол и др.}]{\text{эфир}} RCl + SO_2 + HCl.$$

Ранее полагали, что в отсутствие основания замещение гидроксила на хлор протекает как внутримолекулярное S_Ni нуклеофильное замещение в промежуточно образующемся из спирта и тионилхлорида хлорсульфите. Внутримолекулярное замещение двуокиси серы хлором в хлорсульфите по механизму S_Ni должно происходить с той же стороны, откуда отщепляется уходящая группа SO_2. Следовательно, внутримолекулярное нуклеофильное замещение должно сопровождаться полным сохранением конфигурации у асимметричного атома углерода:

$$R^1R^2C^*H(OH) + SOCl_2 \longrightarrow R^1R^2C^*H\text{–O–S(=O)–Cl (циклическое переходное состояние)} \longrightarrow R^1R^2C^*HCl + SO_2$$

Для этого процесса был предложен механизм с четырехзвенным циклическим переходным состоянием. В настоящее время надежно установлено, что такой процесс реально не происходит, а реакции, для которых ранее предполагали S_Ni -механизм, в действительности включают образование ионных пар в качестве интермедиата:

$$R^1R^2CH\text{–O–S(=O)Cl} \longrightarrow \underset{\text{ионная пара}}{R^1R^2\overset{\oplus}{C}H\ \overset{\ominus}{O}SOCl} \longrightarrow R^1R^2CH\text{–Cl} + SO_2.$$

Детальное исследование стереохимии термического разложения оптически активного 2-октилхлорсульфита показало явное несоответствие с механизмом S_Ni. В отсутствие растворителя образуется 2-хлороктан с 78%-м обращением конфигурации, что определенно указывает на замещение хлорсульфитной группы в результате атаки хлорид-ионов с тыла. При термическом разложении 2-октилхлорсульфита в диоксане наблюдается сохранение конфигурации на 84%, но этот результат следует рассматривать как следствие двойной инверсии конфигурации. В первой стадии диоксан в качестве нуклеофильного агента замещает хлорсульфит в обычном процессе бимолекулярного нуклеофильного замещения:

$$\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O:} + \text{R—O—S(=O)—Cl} \xrightarrow[\text{диоксан}]{S_N2} \text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\overset{\oplus}{\text{O}}\text{—R} + \text{Cl}^{\ominus} + \text{SO}_2.$$

Во второй стадии хлорид-ион замещает диоксан в оксониевом катионе:

$$\text{Cl}^{\ominus} + \text{R}\overset{\oplus}{\text{O}}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O} \xrightarrow{S_N2} \text{RCl} + \text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}.$$

Двойное обращение равносильно сохранению конфигурации у асимметричного атома углерода. Аналогично можно описать превращение спиртов в хлориды или бромиды под действием хлорокиси или бромокиси фосфора.

При замещении гидроксила во вторичных спиртах на галоген с помощью тионилхлорида или хлорокиси фосфора в присутствии основания наблюдается обращение конфигурации. В этом случае имеет место обычное бимолекулярное нуклеофильное замещение O—S(=O)—Cl группы в хлорсульфите под действием хлорид-иона как нуклеофильного агента. Источником хлорид-иона служит гидрохлорид третичного амина, образующийся при взаимодействии спирта, тионилхлорида и третичного амина:

$$\text{R}^1\text{R}^2\text{CH—OH} + \text{SOCl}_2 + \text{C}_5\text{H}_5\text{N} \xrightarrow[\text{эфир}]{-10\ ^\circ\text{C}} \text{R}^1\text{R}^2\text{CH—O—S(=O)—Cl} + \text{C}_5\text{H}_5\overset{\oplus}{\text{N}}\text{H}\ \overset{\ominus}{\text{Cl}},$$

$$\text{Cl}^{\ominus} + \text{R}^1\text{R}^2\text{CH—O—S(=O)—Cl} \xrightarrow[\text{эфир}]{-10\ ^\circ\text{C}} \text{Cl—CHR}^2\text{R}^1 + \text{SO}_2 + \text{Cl}^{\ominus}.$$

Замещение гидроксила на галоген в реакции спиртов с галогенидами и оксигалогенидами фосфора, мышьяка, серы и селена (PCl_5, $AsCl_5$, $POCl_3$, PBr_3, $SOCl_2$ и др.) в присутствии основания всегда приводит к инверсии конфигурации у хирального атома углерода. Для вторичных спиртов с замещением конкурирует элиминирование с образованием алкенов, которое становится доминирующим для третичных спиртов. Перегруппировки и изомеризации при замещении гидроксильной группы первичных и вторичных спиртов на хлор под действием тионилхлорида в присутствии пиридина или другого третичного основания при 0 ... −10 °С происходят в меньшей степени по сравнению с замещением с PBr_3 или PCl_5 в смеси с пиридином, хотя и не исключаются совсем:

$$(CH_3)_3CCH_2OH \xrightarrow[\text{пиридин}]{SOCl_2} \underset{(58\%)}{(CH_3)_3CCH_2Cl} + \underset{(42\%)}{(CH_3)_2C(Cl){-}CH_2CH_3}$$

$$CH_3CH(OH){-}CH(CH_3){-}CH_3 \xrightarrow[\text{пиридин--эфир, }-20\,^\circ C]{SOCl_2} \underset{(20\%)}{CH_3CH(Cl)CH(CH_3)CH_3} + \underset{(80\%)}{CH_3CH_2{-}C(CH_3)(Cl){-}CH_3},$$

$$3\text{-}CH_3O\text{-}C_6H_4\text{-}CH_2OH \xrightarrow[\text{пиридин--эфир, }-20\,^\circ C]{SOCl_2} \underset{(91\%)}{3\text{-}CH_3O\text{-}C_6H_4\text{-}CH_2Cl}$$

$$CH_3CH(OH){-}COOC_2H_5 \xrightarrow[\text{пиридин, }-10\,^\circ C]{SOCl_2} \underset{(95\%)}{CH_3CH(Cl)COOC_2H_5}.$$

Получение алкилгалогенидов из спиртов и квазифосфониевых солей

Современные методы замещения спиртовой гидроксильной группы на галоген отличаются высокой регио- и стереоселективностью. В последние годы для этой цели наибольшее распространение получили квазифосфониевые соли — аддукты ароматических фосфинов с галогенами, тетрагалогенметанами или N-галогенсукцинимидом. Такие реагенты используют для региоселективного замещения OH-группы в мягких условиях и с очень высокой степенью инверсии конфигурации. Трифенилфосфин образует стабильные комплексы с бромом и хлором. Эти комплексы превращают спирты в алкилгалогениды. Метод особенно

удобен для вторичных и первичных спиртов, для которых можно ожидать изомеризации и перегруппировки. Замещение гидроксила на галоген под действием комплексов $(C_6H_5)_3P \cdot Br_2$ и $(C_6H_5)_3P \cdot Cl_2$ отличается высокой региоселективностью:

$$(CH_3)_3CCH_2OH + (C_6H_5)_3P \cdot Cl_2 \xrightarrow[\text{ДМФА}]{150\ ^\circ C} \underset{(92\%)}{(CH_3)_3CCH_2Cl} + Ph_3PO + HCl.$$

$$CH_3CH(OH)-CH(CH_3)CH_3 + (C_6H_5)_3P \cdot Br_2 \xrightarrow[\text{ДМФА}]{75\ ^\circ C} \underset{(44\%)}{CH_3CHBrCH(CH_3)CH_3} +$$

$$+ \underset{(1{,}5\%)}{CH_3CH_2CBr(CH_3)CH_3} + Ph_3PO + HBr.$$

$$\text{эндо-норборнеол} + (C_6H_5)_3P \cdot Br_2 \xrightarrow[\text{диглим}]{150\ ^\circ C} \underset{(62\%)}{\text{экзо-норборнилбромид}} + Ph_3PO + HBr.$$

эндо-норборнеол *экзо*-норборнилбромид

$$\text{CH}_3\text{-циклопропил-CH}_2\text{OH} + (C_6H_5)_3P \cdot Br_2 \xrightarrow[\text{ДМФА}]{20\ ^\circ C} \underset{(70\%)}{\text{CH}_3\text{-циклопропил-CH}_2\text{Br}} + Ph_3PO + HBr.$$

В первой стадии реакции спирт вытесняет галогенид-ион из ковалентно построенного соединения пятивалентного фосфора с образованием ионного фосфониевого интермедиата или ковалентного фосфорана. Затем этот интермедиат подвергается нуклеофильной атаке галогенид-ионом с отщеплением трифенилфосфиноксида, играющего роль уходящей группы:

$$ROH + (C_6H_5)_3PBr_2 \longrightarrow RO-\overset{\oplus}{P}(C_6H_5)_3\overset{\ominus}{Br} + HBr,$$

$$Br^{\ominus} + RO\overset{\oplus}{P}(C_6H_5)_3 \longrightarrow RBr + Ph_3P{=}O.$$

Согласно этой схеме, конечным стереохимическим результатом должно быть обращение конфигурации у асимметричного атома углерода, при котором происходит замещение гидроксила на галоген.

Спирты можно превратить в хлориды или бромиды при взаимодействии с трифенилфосфином и четыреххлористым или четырехбромистым углеродом:

$$CH_3CH(OH)(CH_2)_5CH_3 + (C_6H_5)_3P + CBr_4 \xrightarrow{CH_2Cl_2,\ 0^\circ C} CH_3CH(Br)(CH_2)_5CH_3\ (90\%) + Ph_3P{=}O + CHBr_3.$$

$$\text{эндо-норборнеол} + (C_6H_5)_3P + CCl_4 \xrightarrow{CCl_4;\ 80^\circ C} \text{экзо-норборнилхлорид}\ (57\%) + Ph_3PO + CHCl_3$$

эндо-норборнеол *экзо*-норборнилхлорид

$$\text{гераниол} + (C_6H_5)_3P + CCl_4 \xrightarrow[CCl_4]{} \text{геранилхлорид}\ (82\%) + Ph_3P{=}O + CHCl_3.$$

гераниол

геранилхлорид (82%)

$$\text{(HOCH}_2\text{–CH(OH)–изопропилиденфураноза)} + (C_6H_5)_3P + CCl_4 \xrightarrow{C_5H_5N;\ 0^\circ C} \text{(ClCH}_2\text{–CH(OH)–…)}\ (96\%) + Ph_3P{=}O + CHCl_3.$$

Механизм этой реакции более сложен. Мягкий нуклеофильный агент трифенилфосфин атакует тетрахлорид углерода по атому хлора как мягкому электрофильному центру этой молекулы. Анион Cl_3C^- — хорошая уходящая группа, так как хлороформ является достаточно сильной С—Н-кислотой (гл. 3, ч. 1):

$$Ph_3P\!:\ + ClCCl_3 \rightleftharpoons Ph_3\overset{\delta+}{P} \ldots Cl \ldots \overset{\delta-}{C}Cl_3 \rightleftharpoons$$

$$\rightleftharpoons Ph_3P\lt\begin{smallmatrix}Cl\\ CCl_3\end{smallmatrix} \longrightarrow Ph_3\overset{\oplus}{P}CCl_3\ Cl^{\ominus}.$$

В присутствии первичного или вторичного спирта образуется алкоксифосфониевая соль:

$$Ph_3\overset{\delta+}{P} \ldots Cl \ldots \overset{\delta-}{C}Cl_3 + ROH \longrightarrow \left[\begin{array}{c} Ph_3P\text{--}Cl\text{--}CCl_3 \\ R\text{—}O\text{—}H \end{array} \right]^{\neq} \longrightarrow$$

$$\longrightarrow Ph_3\overset{\oplus}{P}OR + CHCl_3 + \overset{\ominus}{Cl}.$$

Хлорид-ион атакует атом углерода в катионе трифенилалкоксифосфония с образованием первичного или вторичного алкилхлорида и трифенилфосфиноксида:

$$Cl^{\ominus} + RO\overset{\oplus}{P}Ph_3 \xrightarrow{S_N2} RCl + Ph_3P{=}O.$$

Последняя стадия представляет собой обычное бимолекулярное нуклеофильное замещение, движущей силой которого является образование стабильного трифенилфосфиноксида. Для интермедиата $Ph_3\overset{\oplus}{P}OR, Cl^{\ominus}$ обычно принято строение фосфониевой соли с хлорид-ионом в качестве противоиона. Однако во многих случаях более обоснованной является структура ковалентного фосфорана $Ph_3P{<}^{OR}_{Cl}$ с пятикоординированным атомом фосфора. Такая структура доказана для пространственно затрудненных спиртов — неопентилового, *эндо-* и *экзо*-норборнеолов, холестерина и др. В любом случае превращение спирта в алкилгалогенид протекает с обращением конфигурации.

Однако возможен иной механизм превращения спирта в алкилгалогенид при взаимодействии трифенилфосфина, спирта и CCl_4. Фосфониевая соль $Ph_3P^{\oplus}CCl_3, Cl^-$, получающаяся из трифенилфосфина и CCl_4, может реагировать со второй молекулой трифенилфосфина с образованием илида фосфора (гл. 16, ч. 3) и дихлорида трифенилфосфина:

$$Ph_3P\text{:} + Ph_3\overset{\oplus}{P}CCl_3\overset{\ominus}{Cl} \longrightarrow \underset{\text{илид фосфора}}{Ph_3P{=}CCl_2} + Ph_3PCl_2.$$

Алкоксифосфониевая соль может получаться при взаимодействии илида и трифенилфосфиндихлорида со спиртом:

$$Ph_3P{=}CCl_2 + Ph_3PCl_2 + ROH \longrightarrow Ph_3\overset{\oplus}{P}CHCl_2Cl^{\ominus} + Ph_3\overset{\oplus}{P}OR\,Cl^{\ominus}.$$

Далее предлагается следующая последовательность превращений:

$$Ph_3\overset{\oplus}{P}CHCl_2\ \overset{\ominus}{Cl} + Ph_3P \longrightarrow Ph_3P{=}CHCl + Ph_3PCl_2 \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{ROH} Ph_3\overset{\oplus}{P}CH_2Cl\ \overset{\ominus}{Cl} + Ph_3\overset{\oplus}{P}OR\ \overset{\ominus}{Cl},$$

$$Ph_3\overset{\oplus}{P}OR + \overset{\ominus}{Cl} \xrightarrow{S_N2} RCl + Ph_3P{=}O.$$

Илидный путь более вероятен в малополярной среде.

Процесс в целом характеризуется достаточно высокой региоселективностью замещения гидроксила на галоген для одноатомных и многоатомных спиртов. Реакционная способность понижается в ряду первичный > вторичный > третичный спирт. Гидроксильная группа у первичного атома углерода может быть селективно замещена на хлор при наличии вторичной спиртовой группы. Этот метод получил поэтому особенно широкое распространение в химии углеводов и многоатомных спиртов.

Наиболее высокой региоселективностью замещения спиртового гидроксила на галоген отличается метод, где в качестве исходного реагента используется комплекс $(C_6H_5)_3P$ с $CCl_3COOC_2H_5$ или комплекс $(C_6H_5)_3P$ с CCl_3CN, например:

$$CH_3(CH_2)_4{-}\underset{OH}{\underset{|}{C}H}{-}(CH_2)_4CH_3 + P(C_6H_5)_3 + CCl_3COOC_2H_5 \xrightarrow[CH_3CN]{}$$

$$\longrightarrow \underset{(83\%)}{CH_3(CH_2)_4{-}\underset{Cl}{\underset{|}{C}H}{-}(CH_2)_4CH_3} + Ph_3P{=}O + CHCl_2COOC_2H_5\ ;$$

$$CH_3{-}\underset{CH_3}{\underset{|}{C}H}{-}\underset{OH}{\underset{|}{C}H}{-}(CH_2)_4CH_3 + (C_6H_5)_3P + CCl_3CN \xrightarrow[CH_3CN,\ 20\ ^\circ C]{}$$

$$\longrightarrow \underset{(40\%)}{CH_3\underset{CH_3}{\underset{|}{C}H}\underset{Cl}{\underset{|}{C}H}(CH_2)_4CH_3} + \underset{(0{,}1\%)}{CH_3\overset{Cl}{\overset{|}{\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}}}{-}CH_2(CH_2)_4CH_3} +$$

$$+ Ph_3P{=}O + CHCl_2CN;$$

$$(CH_3)_3CCH_2OH + (C_6H_5)_3P + CCl_3COOC_2H_5 \xrightarrow{90\ ^\circ C} \underset{(95\%)}{(CH_3)_3CCH_2Cl} +$$

$$+ Ph_3P{=}O + CHCl_2COOC_2H_5,$$

$$\triangleright{-}\overset{CH_3}{\overset{|}{\underset{OH}{\underset{|}{C}H}}} + (C_6H_5)_3P + CCl_3CN \xrightarrow[CH_2Cl_2,\ -20\ ^\circ C]{} \underset{(92\%)}{\triangleright{-}\overset{Cl}{\overset{|}{C}}HCH_3} +$$

$$+ Ph_3P{=}O + CHCl_2CN.$$

Замещение гидроксила в (*S*)-2-октаноле происходит с 95%-м обращением конфигурации.

Замещение гидроксила на хлор с помощью системы трифенилфосфин — четыреххлористый углерод и трифенилфосфин — $CCl_3COOC_2H_5$ в первичных аллиловых спиртах происходит практически без аллильной перегруппировки:

$$(CH_3)(H)C{=}C(CH_3)(CH_2OH) + (C_6H_5)_3P + CCl_4 \xrightarrow{CCl_4,\ 50\ ^\circ C} (CH_3)(H)C{=}C(CH_3)(CH_2Cl)\ (100\%)$$

$$CH_2{=}C(CH_3){-}CH(OH){-}CH_3 + (C_6H_5)_3P + CCl_3C(O)CCl_3 \xrightarrow{CH_2Cl_2,\ 0{-}15\ ^\circ C}$$

$$\longrightarrow CH_2{=}C(CH_3){-}CHCl{-}CH_3\ (92\%) + ClCH_2{-}C(CH_3){=}CHCH_3\ (2\%),$$

$$(H)(CH_3)C{=}C(H)(CH_2OH) + (C_6H_5)_3P + CCl_3COOC_2H_5 \xrightarrow{CH_3CN,\ 0^\circ...(-10^\circ)C}$$

$$\longrightarrow (H)(CH_3)C{=}C(H)(CH_2Cl)\ (98\%) + CH_3{-}CHCl{-}CH{=}CH_2\ (0{,}5\%).$$

Отсутствие аллильной перегруппировки для первичных аллиловых спиртов выгодно отличает этот метод от других способов замещения гидроксильной группы на галоген.

В некоторых случаях вместо комплекса $(C_6H_5)_3P{\cdot}Hal_2$ или трифенилфосфина с четыреххлористым углеродом удобнее в качестве источника «положительно заряженного галогена» использовать N-хлор- и N-бромсукцинимид, особенно при селективном замещении первичного спиртового гидроксила в присутствии вторичного:

$$\text{(пиранозид: }CH_2OH;\ OH;\ OH;\ OH;\ OCH_3) \xrightarrow[2)(CH_3CO)_2O]{1)(C_6H_5)_3P{-}NBS,\ ДМФА,\ 50\ ^\circ C} \text{(}CH_2Br;\ OAc;\ AcO;\ OAc;\ OCH_3\text{)}\ (66\%).$$

Известны многочисленные разновидности этой реакции, где вместо трифенилфосфина используют более основные и реакционноспособные трис(диалкиламино)фосфины, среди которых наибольшее распространение получил $[(CH_3)_2N]_3P$. Применение этого реагента позволяет в очень мягких условиях вводить в реакцию и другие нуклеофильные агенты:

$$\textit{н}\text{-}C_5H_{11}\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}H{-}C{\equiv}CH + [(CH_3)_2N]_3P + CCl_4 \xrightarrow{\text{ТГФ; 25 °C}}$$

$$\longrightarrow \textit{н}\text{-}C_5H_{11}{-}\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}{-}C{\equiv}CH + [(CH_3)_2N]_3P{=}O + CHCl_3;\quad (62\%)$$

$$C_6H_5{-}\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}}}{-}CH_2OH \xrightarrow[\text{2)}N(C_4H_9)_4I]{\text{1)}[(CH_3)_2N]_3P,\ CCl_4;\ \text{ТГФ; –30 °C}} C_6H_5{-}\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}}}{-}CH_2I.\quad (70\%)$$

Получение алкилгалогенидов при замещении сульфонатной группы в алкилсульфонатах на галоген

Этот метод широко используется для замены гидроксильной группы в первичных и вторичных спиртах на фтор, хлор, бром или йод. С этой целью спирты предварительно этерифицируют с помощью хлорангидридов сульфокислот, обычно *п*-толуолсульфохлорида (тозилхлорида), метансульфохлорида или трифторметансульфохлорида:

$$ROH + \textit{п}\text{-}CH_3C_6H_4{-}\overset{\displaystyle O}{\overset{//}{\underset{\displaystyle O}{\underset{\backslash\backslash}{S}}}}{-}Cl \xrightarrow{\text{пиридин; 0 °C}} \textit{п}\text{-}CH_3C_6H_4\overset{\displaystyle O}{\overset{//}{\underset{\displaystyle O}{\underset{\backslash\backslash}{S}}}}{-}OR + C_5H_5\overset{\oplus}{N}H\overset{\ominus}{Cl},$$

$$R^1OH + R^2SO_2Cl \xrightarrow[\text{0 °C}]{\text{ДМФ; пиридин}} R^1OSO_2R^2 + C_5H_5\overset{\oplus}{N}H\ \overset{\ominus}{Cl}.$$

Остаток *п*-толуолсульфокислоты или другой сульфокислоты является превосходной уходящей группой, и подобно хлорсульфиту, легко замещается в мягких условиях под действием галогенид-иона. Алкилсульфонаты в отличие от хлорсульфитов ROSOCl и алкилдибромфосфитов $ROPBr_2$ легко могут быть выделены и очищены. Замещение тозилоксигруппы на галоген обычно осуществляется в ДМФА, ДМСО или ацетоне и сопровождается полной инверсией конфигурации:

$$CH_3CH_2\underset{\displaystyle OTs}{CH}CH_2CH_3 + NaBr \xrightarrow{\text{ДМСО; 25 °C}} CH_3CH_2\overset{\displaystyle Br}{CH}CH_2CH_3;\ (85\%)$$

$$\text{гераниол} \xrightarrow[\text{2) LiCl; ДМФА, 0–20 °C}]{\text{1) } CH_3SO_2Cl\text{; ДМФА; } C_5H_5N} \text{геранилхлорид}\ (100\%);$$

$$Cl(CH_2)_5OTs \xrightarrow[\text{ацетон; 0–20 °C}]{NaI} Cl(CH_2)_5I + NaOTs.\ (82\%)$$

Для аллильных спиртов замещение сульфонатной группы на галоген, как правило, сопровождается перегруппировкой. Доля продукта перегруппировки зависит от структурных факторов и условий проведения реакции, при низких температурах реакция протекает более региоселективно:

$$R\underset{\displaystyle OH}{CH}CH{=}CH_2 \xrightarrow[\text{2) LiCl; ДМФА, 20 °C}]{\text{1) } CH_3SO_2Cl\text{; } C_5H_5N} R{-}\underset{\displaystyle Cl}{CH}{-}CH{=}CH_2 + RCH{=}CH{-}CH_2Cl$$

$R{=}CH_3$	(73%)	(27%)
$R{=}(CH_3)_3C$	(6%)	(94%)

В последнее время для получения алкилгалогенидов из алкилсульфонатов и других алкилгалогенидов широкое применение нашел метод межфазного катализа. Метод межфазного переноса реагентов с использованием в качестве катализаторов фазового переноса четвертичных солей аммония, краун-полиэфиров и криптандов не имеет преимуществ по сравнению с обычным замещением при получении алкилйодидов и алкилбромидов. Однако он оказался исключительно эффективным для получения первичных и вторичных алкилхлоридов и первичных алкилфторидов. Обычно в качестве катализатора переноса из твердой фазы в раствор используют краун-полиэфиры, но для получения хлоридов можно применять и соли тетраалкиламмония:

$$C_6H_5CH_2Br + KF \xrightarrow[\text{ацетонитрил; 20 °C}]{\text{18-краун-6}} \underset{(100\%)}{C_6H_5CH_2F} + KBr;$$

$$CH_3(CH_2)_6CH_2Br + KF \xrightarrow[\text{ацетонитрил}]{\text{18-краун-6}} \underset{(92\%)}{CH_3(CH_2)_6CH_2F} + KBr;$$

$$KF + \text{н-}C_6H_{13}\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}HOTs \xrightarrow[H_2O\ -\ \text{бензол}]{C_{16}H_{33}\overset{\oplus}{P}(C_4H_9)_3\overset{\ominus}{Br}} \text{н-}C_6H_{13}\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}H{-}F + KOTs;\quad (57\%)$$

$$KCl + \text{н-}C_8H_{17}OTs \xrightarrow[\text{ацетонитрил}]{\text{18-краун-6}} \underset{(89\%)}{\text{н-}C_8H_{17}Cl} + KOTs;$$

$$NaCl + \text{н-}C_{10}H_{21}Br \xrightarrow[H_2O\ -\ CH_2Cl_2]{(C_8H_{17})_3\overset{\oplus}{N}CH_3\overset{\ominus}{Cl}} \underset{(86\%)}{\text{н-}C_{10}H_{21}Cl} + NaBr.$$

11.1.3.в. ДЕГИДРАТАЦИЯ СПИРТОВ

Протонирование спиртов в ненуклеофильной среде приводит в конечном итоге к дегидратации. Дегидратация спиртов происходит при нагревании в концентрированной серной кислоте, фосфорной кислоте или в суперкислой среде — смеси пятифтористой сурьмы и фторсульфоновой кислоты. Катион алкоксония в результате отщепления воды образует карбокатион в качестве нестабильного интермедиата. В ненуклеофильной среде карбокатион теряет протон с образованием алкенов. Наиболее медленной стадией всего процесса оказывается превращение катиона алкоксония в карбокатион:

$$R^1CH_2\underset{OH}{\underset{|}{C}}HR^2 \underset{-H^{\oplus}}{\overset{H^+,\ \text{быстро}}{\rightleftarrows}} R^1CH_2\underset{\overset{\oplus}{O}H_2}{\underset{|}{C}}HR^2 \underset{+H_2O}{\overset{-H_2O,\ \text{медленно}}{\rightleftarrows}}$$

$$\rightleftarrows R^1CH_2\overset{\oplus}{C}HR^2 \xrightarrow{-H^{\oplus},\ \text{быстро}} R^1CH{=}CHR^2 + H^{\oplus}.$$

Приведенная последовательность превращений типична для реакций мономолекулярного элиминирования *E*1 (гл. 10). Направление *E*1-элиминирования определяется правилом Зайцева, т.е. среди продуктов реакции преобладает наиболее замещенный при двойной связи алкен.

Элиминирование по механизму *E*1 характерно для третичных и вторичных спиртов. Вторичные спирты подвергаются дегидратации при нагревании с 85%-й фосфорной кислотой при 160–170 °C или с 60–70%-й серной кислотой при 90–100 °C, направление дегидратации соответствует правилу Зайцева:

$$CH_3CH_2CH_2CH(OH)CH_3 \xrightarrow[90-95\ ^\circ C]{62\%\ H_2SO_4} \underset{(80\%)}{CH_3CH_2CH{=}CHCH_3} + \underset{(20\%)}{CH_3CH_2CH_2CH{=}CH_2} + H_2O,$$

$$\text{2-метилциклогексанол (}C_6H_{10}(OH)CH_3\text{)} \xrightarrow[160-170\ ^\circ C]{85\%\ H_3PO_4} \text{1-метилциклогексен} + \text{3-метилциклогексен} + H_2O.$$

5 : 1 (79–84%)

Дегидратацию третичных спиртов можно проводить уже в 20–50%-й серной кислоте при 85–100 °C:

$$CH_3CH_2{-}C(CH_3)(OH){-}CH_3 \xrightarrow[90\ ^\circ C]{45\%\ H_2SO_4} \underset{(80\%)}{CH_3CH{=}C(CH_3){-}CH_3} + \underset{(20\%)}{CH_3CH_2C(CH_3){=}CH_2}.$$

Третичные спирты дегидратируются так легко, что возможна избирательная дегидратация диола, содержащего третичную и первичную гидроксильные группы:

$$(CH_3)_2C(OH){-}(CH_2)_3CH_2OH \xrightarrow[90\ ^\circ C]{40\%\ H_2SO_4} (CH_3)_2C{=}CH(CH_2)_2CH_2OH.$$

Дегидратация многих спиртов сопровождается перегруппировкой, заключающейся в 1,2-миграции алкильной группы или гидрид-иона. Такие перегруппировки типичны для процессов с участием карбокатионов в качестве промежуточных частиц. Наблюдаемый порядок уменьшения реакционной способности спиртов: третичный > вторичный > первичный и наличие перегруппировок согласуются с карбокатионным *E*1-механизмом дегидратации:

$$\mathrm{CH_3{-}\underset{CH_3}{\overset{CH_3}{C}}{-}\underset{OH}{CH}{-}CH_3 \xrightleftharpoons{85\%\ H_3PO_4;\ 80^\circ C} CH_3\underset{CH_3}{\overset{CH_3}{C}}{-}\overset{H}{C}(\overset{\oplus}{O}H_2){-}CH_3 \rightleftharpoons}$$

$$\mathrm{\rightleftharpoons CH_3{-}\underset{(CH_3)}{\overset{CH_3}{C}}{-}\overset{\oplus}{C}H{-}CH_3 \longrightarrow CH_3{-}\underset{CH_3}{\overset{\oplus}{C}}{-}\overset{CH_3}{CH}{-}CH_3 \xrightarrow{-H^{\oplus}}}$$

$$\mathrm{\longrightarrow \underset{(80\%)}{(CH_3)_2C{=}C(CH_3)_2} + \underset{(20\%)}{CH_2{=}\underset{CH_3}{C}{-}CH(CH_3)_2}\ ;}$$

$$\mathrm{(CH_3)_2CHCH_2{-}\underset{H}{\overset{OH}{C}}{-}CH_3 \xrightleftharpoons{H_2SO_4;\ 80^\circ C} (CH_3)_2CH{-}\overset{H}{C}H{-}\overset{\oplus}{C}HCH_3 \rightleftharpoons}$$

$$\mathrm{\xrightleftharpoons{1,2\text{-}H\text{-}сдвиг} (CH_3)_2CH{-}\overset{\oplus}{C}H{-}CH_2CH_3 \longrightarrow (CH_3)_2C{=}CH{-}CH_2CH_3 + \overset{\oplus}{H}.}$$

Для первичных спиртов реализуется, вероятно, иной механизм дегидратации в концентрированной серной кислоте. Первичные спирты подвергаются дегидратации в гораздо более жестких условиях по сравнению со вторичными и третичными спиртами. Пропанол-1 дает пропилен при нагревании с 96%-й серной кислотой при 170–190 °С, в этих же условиях из этанола получается этилен:

$$\mathrm{CH_3CH_2CH_2OH \xrightarrow{96\%\ H_2SO_4;\ 180^\circ C} CH_3CH{=}CH_2.}$$

Первичные спирты при взаимодействии с серной кислотой легко образуют полуэфиры серной кислоты. *E*2-элиминированию в этом случае, по-видимому, подвергается полуэфир, а роль основания выполняет гидросульфат-анион или вода:

$$\mathrm{RCH_2CH_2OH + H_2SO_4 \rightleftharpoons RCH_2CH_2{-}O{-}\underset{O}{\overset{O}{S}}{-}OH + H_2O,}$$

$$\mathrm{R{-}\underset{H}{CH}{-}CH_2{-}O{-}S(O)_2{-}OH \xrightarrow[170-190\ ^\circ C]{HSO_4^{\ominus}} RCH{=}CH_2 + H_2SO_4 + HSO_4^{\ominus}.}$$

Приведенный механизм дегидратации первичных спиртов кажется более вероятным, однако нельзя исключить и механизм *E*2, в

котором субстратом является катион алкоксония, а основанием — гидросульфат-ион:

$$RCH_2CH_2OH + H_2SO_4 \rightleftharpoons RCH_2CH_2\overset{\oplus}{O}H_2 \ \ HSO_4^{\ominus},$$

$$HSO_4^{\ominus} + RCH_2CH_2\overset{\oplus}{O}H_2 \xrightarrow{E2} RCH{=}CH_2 + H_2SO_4 + H_2O.$$

В более мягких условиях при нагревании простейших первичных спиртов с 96%-й серной кислотой при 130–140 °С преимущественно получаются простые эфиры. Механизм этого превращения заключается в алкилировании первичного спирта либо под действием полуэфира серной кислоты, либо при взаимодействии с катионом алкоксония, кинетически оба этих механизма S_N2-замещения неразличимы:

$$2CH_3CH_2OH \xrightarrow{96\%\ H_2SO_4;\ 135\ ^\circ C} CH_3CH_2OCH_2CH_3,$$

$$CH_3CH_2OH + \underset{\displaystyle CH_3}{CH_2}OSO_3H \longrightarrow CH_3CH_2\overset{H}{\underset{\oplus}{O}}CH_2CH_3 + HSO_4^{\ominus} \rightleftharpoons$$

$$\rightleftharpoons CH_3CH_2OCH_2CH_3 + H_2SO_4;$$

или

$$CH_3CH_2OH + CH_3CH_2\overset{\oplus}{O}H_2 \longrightarrow CH_3CH_2\overset{H}{\underset{\oplus}{O}}CH_2CH_3 + H_2O \rightleftharpoons$$

$$\rightleftharpoons CH_3CH_2OCH_2CH_3 + H_3O^{\oplus}.$$

Этим способом получают простейшие простые эфиры — диэтиловый, дипропиловый и дибутиловый эфиры и циклические простые эфиры, например тетрагидрофуран или диоксан. Вторичные и третичные спирты в этих условиях дегидратируются с образованием алкенов:

$$HO{-}CH_2{-}CH_2{-}OH + HO{-}CH_2CH_2{-}OH \xrightarrow[130-140\ ^\circ C]{H_2SO_4\ \text{конц.}} \text{(диоксан)} + 2H_2O;\quad (50–55\%)$$

$$HO{-}(CH_2)_4{-}OH \xrightarrow[90-100\ \text{атм}]{H_3PO_4;\ 260-280\ ^\circ C} \text{(тетрагидрофуран)}\quad (99\%)$$

Другой недостаток этого способа получения простых эфиров заключается в том, что он неприемлем для получения несимметричных эфиров из двух спиртов, так как в этом случае образуется смесь всех трех возможных продуктов ROR, R'OR' и ROR'.

Для внутри- или межмолекулярной дегидратации спиртов, особенно в промышленности, вместо серной кислоты удобнее использовать в качестве дегидратирующего агента безводную окись алюминия. Гетерогенная каталитическая дегидратация первичных, вторичных и третичных спиртов над окисью алюминия при 350–450 °С приводит к алкенам:

$$CH_3CH_2OH \xrightarrow[360\ ^\circ C]{Al_2O_3} \underset{(98\%)}{CH_2{=}CH_2} + H_2O;$$

$$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{–OH} \xrightarrow[400-450\ ^\circ C]{Al_2O_3} \underset{(90\%)}{\text{C}_6\text{H}_{10}} + H_2O;$$

$$(CH_3)_2{-}C(OH){-}C(OH)(CH_3)_2 \xrightarrow{Al_2O_3;\ 420-470\ ^\circ C}$$

$$\longrightarrow \underset{(70-85\%)}{CH_2{=}C(CH_3){-}C(CH_3){=}CH_2} + 2H_2O.$$

Кислотно-катализируемая дегидратация спиртов не отличается требуемой региоселективностью: и в большинстве случаев получаются смеси различных изомерных алкенов. Так, например, при дегидратации октанола-1 с помощью фосфорной кислоты образуется смесь октена-2 и небольшого количества октена-3, не содержащая ожидаемого октена-1. Это связано с легкостью изомеризации и скелетных перегруппировок в промежуточно образующихся карбокатионах. Эти старые методы синтеза алкенов и простых эфиров постепенно вытесняются современными региоселективными и стереоселективными способами создания двойной углерод-углеродной связи.

11.1.3.г. ПОЛУЧЕНИЕ ПРОСТЫХ ЭФИРОВ ПО ВИЛЬЯМСОНУ

Наиболее простой метод получения простых эфиров заключается во взаимодействии алкоголятов щелочных металлов с алкилгалогенидами или алкилсульфонатами. Эта реакция была открыта А.Вильямсоном в 1852 г. и до сих пор остается наиболее общим способом получения простых эфиров:

$$R^1ONa + R^2X \xrightarrow{S_N2} R^1OR^2 + NaX,$$

$$X = Cl;\ Br;\ I;\ OTs;\ OTf;\ OSO_3R.$$

В отличие от межмолекулярной дегидратации спиртов реакция Вильямсона пригодна для синтеза как симметричных, так и несимметричных простых эфиров:

$$(CH_3)_3CCH_2ONa + C_6H_5CH_2Cl \xrightarrow[\text{ТГФ, 65 °C}]{} (CH_3)_3CCH_2OCH_2C_6H_5 + NaCl; \quad (68\%)$$

$$\text{цикло-}C_5H_9OK + CH_3(CH_2)_{15}CH_2OTs \xrightarrow[\text{ДМСО}]{40\ °C}$$

$$\longrightarrow \text{цикло-}C_5H_9OCH_2(CH_2)_{15}CH_3 + KOTs; \quad (85\%)$$

$$o\text{-}O_2NC_6H_4OK + CH_3(CH_2)_3Br \xrightarrow[\text{или ДМФА; 65 °C}]{\text{ацетон}} o\text{-}O_2NC_6H_4O(CH_2)_3CH_3 + KBr; \quad (80\%)$$

$$(CH_3)_2CH{-}ONa + CH_3CH_2Br \xrightarrow[\text{ГМФТА; 40 °C}]{} (CH_3)_2CH{-}O{-}CH_2CH_3 + NaBr. \quad (85\%)$$

Получение простых эфиров по Вильямсону представляет собой обычную реакцию бимолекулярного нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода S_N2 с помощью алкоксид- или феноксид-ионов. Для нее характерны те же самые ограничения, что и для других реакций. Если простой эфир содержит вторичную или третичную алкильную группу, ее следует вводить с помощью алкоголята, но не алкилгалогенида или алкилсульфоната, поскольку в этом случае имеет место преимущественное или исключительное $E2$-элиминирование:

$$(CH_3)_3COK + CH_3I \longrightarrow (CH_3)_3C{-}O{-}CH_3 + KI,$$

$$CH_3ONa + (CH_3)_3CCl \longrightarrow (CH_3)_2C{=}CH_2 + NaCl + CH_3OH.$$

Наилучшие результаты достигаются в том случае, когда в качестве алкилирующего агента используются первичные алкилгалогениды и сульфонаты, а также аллил- и бензилгалогениды.

11.1.3.д. ОКИСЛЕНИЕ СПИРТОВ

Окисление первичных спиртов в альдегиды и вторичных спиртов в кетоны является одним из важнейших превращений

функциональных групп и оценкой избирательного действия окислительного агента:

$$RCH_2OH \xrightarrow{[O]} R-C\begin{matrix} \nearrow O \\ \searrow H \end{matrix} \xrightarrow{[O]} R-C\begin{matrix} \nearrow O \\ \searrow OH \end{matrix}$$

первичный спирт — альдегид — карбоновая кислота

$$R^1\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}H}R^2 \xrightarrow{[O]} R^1-C\begin{matrix} \nearrow O \\ \searrow R^2 \end{matrix}.$$

вторичный спирт — кетон

Третичные спирты в обычных условиях не окисляются, а в очень жестких условиях их окисление сопровождается деструкцией углеродного скелета.

Среди огромного числа разнообразных окислителей для окисления спиртов наиболее широкое применение нашли реагенты на основе переходных металлов — производные хрома (VI), марганца (VII) и марганца (IV).

Самостоятельную и наиболее сложную проблему при окислении первичных спиртов до альдегидов составляет дальнейшее окисление альдегидов до карбоновых кислот. Для предотвращения этой реакции в качестве окислителя используют комплексы хромового ангидрида с третичными аминами, которые уменьшают окислительную способность хромового ангидрида и делают окисление более селективным. Для селективного окисления первичных спиртов до альдегидов в настоящее время лучшими реагентами являются комплекс CrO_3 с двумя молями пиридина: $CrO_3 \cdot 2C_5H_5N$ (реагент Саррета–Коллинза) и хлорхромат пиридиния $CrO_3\overset{\ominus}{Cl}C_5H_5\overset{\oplus}{N}H$ (реагент Кори) в хлористом метилене. Комплекс $CrO_3 \cdot 2C_5H_5N$ красного цвета получается при медленном введении оксида хрома (VI) к пиридину при 10–15 °C. Оранжевый хлорхромат пиридиния получается при добавлении пиридина к раствору Cr_3O в 20%-й соляной кислоте. Оба этих реагента растворимы в CH_2Cl_2 или $CHCl_3$:

$$C_5H_5N + CrO_3 + HCl \xrightarrow[H_2O]{10\ ^\circ C} C_5H_5\overset{\oplus}{N}H \cdot CrO_3Cl^{\ominus}.$$

Оба реагента обеспечивают очень высокие выходы альдегидов, однако хлорхромат пиридиния имеет важное преимущество в том отношении, что этот реагент не затрагивает двойную или тройную связь и поэтому особенно эффективен для получения ненасыщенных альдегидов.

Для получения α,β-ненасыщенных альдегидов окислением замещенных аллильных спиртов универсальным окислителем является оксид марганца (IV) MnO_2 (табл. 11.3). Активность этого реагента зависит от способа его получения. Наилучшие результаты достигаются с оксидом марганца (IV), полученным при окислении сульфата марганца перманганатом калия в слабощелочной среде. Этот реагент окисляет в петролейном эфире или хлористом метилене ненасыщенные спирты с одной или несколькими двойными или тройными связями без изомеризации и перегруппировки, что с успехом используется в синтезе природных соединений.

Таблица 11.3

Окисление первичных спиртов до альдегидов комплексом оксида хрома (VI) с пиридином $CrO_3 \cdot 2C_5H_5N$, хлорхроматом пиридиния и оксидом марганца (IV)

1) $CH_3(CH_2)_5CH_2OH \xrightarrow[CH_2Cl_2;\ 25\ ^\circ C;\ 10\text{мин}]{CrO_3 \cdot 2C_5H_5N} CH_3(CH_2)_5CHO$ (93%)

2) $CH_3(CH_2)_5CH_2OH \xrightarrow[CH_2Cl_2;\ 25\ ^\circ C]{CrO_3 \cdot C_5H_5N \cdot HCl} CH_3(CH_2)_5CHO$ (78%)

3) $O_2N\text{–}C_6H_4\text{–}CH_2OH \xrightarrow[CH_2Cl_2;\ 20\ ^\circ C]{CrO_3 \cdot 2C_5H_5N} O_2N\text{–}C_6H_4\text{–}CHO$ (97%)

4) $(CH_3)_2C{=}CH\text{–}CH_2\text{–}CH_2\text{–}CH(CH_3)\text{–}CH_2\text{–}CH_2OH$ (цитронеллол) $\xrightarrow[CH_2Cl_2;\ 25\ ^\circ C]{CrO_3 \cdot C_5H_5N \cdot HCl}$ $(CH_3)_2C{=}CH\text{–}CH_2\text{–}CH_2\text{–}CH(CH_3)\text{–}CH_2\text{–}CHO$ (цитронеллаль) (82%)

5) $HOCH_2(CH_2)_4CH_2OH \xrightarrow[CH_2Cl_2;\ 25\ ^\circ C]{C_5H_5N \cdot CrO_3 \cdot HCl} OHC\text{–}(CH_2)_4\text{–}CHO$ (68%)

6) $CH_3(CH_2)_4C{\equiv}CCH_2OH \xrightarrow[CH_2Cl_2,\ 25\ ^\circ C]{CrO_3 \cdot C_5H_5N \cdot HCl} CH_3(CH_2)_4C{\equiv}C\text{–}CHO$ (84%)

7) $CH_3CH_2CH(CH_3)(CH_2)_4\text{–}CH{=}CH\text{–}(CH_2)_6\text{–}CH_2OH$ (H, H — *цис*) $\xrightarrow[CH_2Cl_2,\ 25\ ^\circ C,\ 2\ ч]{CrO_3 \cdot C_5H_5N \cdot HCl}$ $CH_3CH_2CH(CH_3)\text{–}(CH_2)_4\text{–}CH{=}CH\text{–}(CH_2)_6\text{–}CHO$ (80%)

14-метил-8Z-гексадеценаль – половой феромон капрового жука

8) $CH_3(CH_2)_3CH{=}CH\text{–}CH{=}CH\text{–}(CH_2)_3CH_2OH$ $\xrightarrow[CH_2Cl_2,\ 25\ ^\circ C]{CrO_3 \cdot C_5H_5N \cdot HCl}$ $CH_3(CH_2)_3CH{=}CH\text{–}CH{=}CH\text{–}(CH_2)_3CHO$ (82%)

5Z, 7E-додекадиеналь– основной компонент феромонов соснового и сибирского шелкопрядов

9) $CH_3CH_2CH{=}CHCH_2OH$ (H, H — *цис*) $\xrightarrow[CH_2Cl_2\ или\ гексан;\ 20\ ^\circ C]{MnO_2}$ $CH_3CH_2CH{=}CHCHO$ (64%)

10) $CH_2{=}CH\text{–}CH(OH)\text{–}C{\equiv}CH$ $\xrightarrow[CH_2Cl_2;\ 20\ ^\circ C]{MnO_2}$ $CH_2{=}CH\text{–}C({=}O)\text{–}C{\equiv}CH$ (70%)

11) $CH_3(CH_2)_2C{\equiv}C\text{–}C{\equiv}C\text{–}CH{=}CH\text{–}CH_2OH$ $\xrightarrow[CH_2Cl_2;\ 25\ ^\circ C]{MnO_2}$ $CH_3(CH_2)_2C{\equiv}C\text{–}C{\equiv}C\text{–}CH{=}CH\text{–}CHO$ (90%)

12) ретинол (витамин А) $\xrightarrow[гексан;\ 0^\circ C]{MnO_2}$ ретиналь (80%)

13) хризантемовый спирт $\xrightarrow[гексан;\ 20\ ^\circ C]{MnO_2}$ хризантемовый альдегид (62%)

Комплексы хромового ангидрида с пиридином эффективны и для окисления вторичных спиртов до кетонов с выходами, приближающимися к количественному:

$$CH_3(CH_2)_5\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}H{-}CH_3 \xrightarrow[CH_2Cl_2;\ 25\ ^\circ C]{CrO_3\cdot 2C_5H_5N} CH_3(CH_2)_5{-}\underset{\displaystyle O}{\underset{\|}{C}}{-}CH_3\ (97\%)$$

$$(CH_3)_3C{-}C_6H_{10}{-}OH \xrightarrow[CH_2Cl_2;\ 25\ ^\circ C]{CrO_3\cdot C_5H_5N\cdot HCl} (CH_3)_3C{-}C_6H_{9}{=}O\ (98\%)$$

$$\text{тестостерон} \xrightarrow[CH_2Cl_2;\ 25\ ^\circ C]{CrO_3\cdot C_5H_5N\cdot HCl} \text{4-андростен-3,17-дион}\ (82\%)$$

тестостерон
(мужской половой гормон)

4-андростен-3,17-дион

Чаще всего, однако, для окисления вторичных спиртов до кетонов в качестве окислителя используют реагент Джонса — раствор строго рассчитанного количества CrO_3 в водной серной кислоте. При этом спирт, растворенный в ацетоне, как бы «титруется» этим реагентом при 0–25 °С. Преимущество метода состоит в том, что окисляемое вещество находится в растворе в ацетоне, и реакционная смесь разделяется на две фазы: нижнюю, содержащую соли хрома (III), и верхнюю, содержащую продукты реакции. Другое важное достоинство реагента Джонса состоит в том, что вторичные спирты, содержащие двойную или тройную связь, быстро окисляются до кетонов без затрагивания кратных связей:

$$(CH_3)_3C{-}C_6H_{10}{-}OH \xrightarrow[\text{ацетон; } 20\ ^\circ C]{CrO_3{-}H_2O{-}H_2SO_4} (CH_3)_3C{-}C_6H_{9}{=}O\ (90\%)$$

$$\text{циклооктанол} \xrightarrow[\text{ацетон; } 20\ ^\circ C]{CrO_3{-}H_2O{-}H_2SO_4} \text{циклооктанон}\ (95\%)$$

$$\text{норборнеол} \xrightarrow[\text{ацетон; } 20\ ^\circ C]{CrO_3{-}H_2O{-}H_2SO_4} \text{норборнанон}\ (88\%)$$

$$CH_3CH{=}CH{-}\underset{OH}{\underset{|}{C}H}{-}C{\equiv}CH \xrightarrow[\text{ацетон; 20 °C}]{CrO_3{-}H_2O{-}H_2SO_4} CH_3CH{=}CH{-}\underset{O}{\underset{\|}{C}}{-}C{\equiv}CH, \quad (75\%)$$

$$C_6H_5\underset{OH}{\underset{|}{C}H}{-}C{\equiv}CH \xrightarrow[\text{ацетон; 20 °C}]{CrO_3{-}H_2O{-}H_2SO_4} C_6H_5{-}\underset{O}{\underset{\|}{C}}{-}C{\equiv}CH \quad (80\%).$$

Первичные спирты окисляются реагентом Джонса до карбоновых кислот. Альдегиды, несомненно, образуются в качестве промежуточных продуктов, но они быстро окисляются под действием этого окислителя:

$$CH_3(CH_2)_8CH_2OH \xrightarrow[\text{ацетон; 20 °C}]{CrO_3{-}H_2O{-}H_2SO_4} CH_3(CH_2)_8COOH \quad (93\%),$$

$$\text{1-фенилциклопентил-}CH_2OH \;(\text{цикл с заместителями } CH_2OH,\ C_6H_5) \xrightarrow[\text{ацетон; 20 °C}]{CrO_3{-}H_2O{-}H_2SO_4} \text{цикл с заместителями } COOH,\ C_6H_5 \quad (85\%),$$

$$HO{-}CH_2{-}C{\equiv}C{-}CH_2{-}OH \xrightarrow[\text{ацетон; 0 °C}]{CrO_3{-}H_2O{-}H_2SO_4} HOOC{-}C{\equiv}C{-}COOH. \quad (58\%)$$

Механизм окисления спиртов под действием хромового ангидрида и хромовой кислоты подробно изучен. Эта реакция включает несколько стадий. В первой стадии из спирта и CrO_3 образуется сложный эфир хромовой кислоты. Во второй, ключевой, стадии происходит окислительно-восстановительное элиминирование, приводящее к образованию альдегида или кетона и частицы, содержащей Cr(IV). При окислении дейтерированного $CD_3\underset{OH}{\underset{|}{C}}DCD_3$ и недейтерированного пропанола-2 наблюдается кинетический изотопный эффект $k_H/k_D = 7$. Столь значительный первичный кинетический изотопный эффект показывает, что элиминирование является наиболее медленной стадией, определяющей скорость всего процесса. Последующие стадии, приводящие к образованию соединений хрома (III), все еще остаются предметом интенсивных исследований и дискуссий:

$$(1)\quad R_2CHOH + CrO_3 \rightleftharpoons R_2CH{-}O{-}Cr^{VI}O_3H$$

$$(2)\quad R_2{-}\underset{H}{\underset{|}{C}}{-}O{-}Cr^{VI}(=O)_2{-}OH \xrightarrow{\text{элиминирование } E2} \begin{matrix}R\\R\end{matrix}{>}C{=}O + \overset{\oplus}{B}H + HO{-}Cr^{IV}(=O){-}O^{\ominus}$$

$$B{:} = H_2O;\ HSO_4^{\ominus};\ C_5H_5N{:}$$

Установлено, что частицы, содержащие хром (IV), также принимают участие в окислении спирта, но по радикальному механизму, который, по-видимому, также включает несколько стадий:

$$2R_2CHOH + 2Cr(IV) \longrightarrow 2R_2\dot{C}OH + 2Cr(III);$$

$$R_2\dot{C}OH + Cr(VI) \longrightarrow R_2C{=}O + Cr(V);$$

$$R_2CHOH + Cr(V) \longrightarrow R_2C{=}O + Cr(III);$$

$$2Cr(V) \longrightarrow Cr(IV) + Cr(VI).$$

Эта схема показывает, насколько сложен в действительности механизм окисления спиртов с помощью комплексов хромового ангидрида или под действием водного раствора хромовой кислоты. Окисление под действием соединений Cr(IV) можно полностью подавить с помощью солей, содержащих ионы Mn(II) или Ce(III), которые окисляются Cr(IV). Каталитические количества Ce(IV) также подавляют эту побочную реакцию, поскольку Ce(IV) катализирует диспропорционирование Cr(IV) на Cr(III) и Cr(VI):

$$3Cr(IV) \xrightarrow{Ce(IV)} 2Cr(III) + Cr(VI).$$

Для третичных спиртов, не содержащих атома водорода при карбинольном углероде, эфиры хромовой кислоты могут быть выделены:

$$(CH_3)_3COH + CrO_3 \rightleftharpoons (CH_3)_3C{-}O{-}Cr(=O)_2{-}OH;$$

$$(CH_3)_3COH + (CH_3)_3C{-}O{-}Cr(=O)_2{-}OH \rightleftharpoons (CH_3)_3C{-}O{-}Cr(=O)_2{-}O{-}C(CH_3)_3.$$

Раствор хромового ангидрида в *трет*-бутиловом спирте также используется для окисления первичных и вторичных спиртов. Раствор хромового ангидрида в уксусной кислоте, представляющий собой на самом деле смешанный ангидрид уксусной и хромовой кислот $CH_3COOCrO_3H$, нередко употребляется в качестве эффективного окислителя вторичных спиртов до кетонов:

$$CH_3COOH + CrO_3 \rightleftharpoons CH_3{-}C(=O){-}O{-}Cr(=O)_2{-}OH,$$

$$C_6H_5{-}CH(OH){-}C(CH_3)_3 \xrightarrow[CH_3COOH]{CrO_3} C_6H_5C(=O){-}C(CH_3)_3 \quad (64\%).$$

Механизм дальнейшего окисления альдегида до карбоновой кислоты по существу аналогичен механизму окисления спиртов. В водной среде альдегид находится в равновесии с геминальным 1,1-диолом, который образует сложный эфир с хромовым ангидридом. Элиминирование $HCrO_3^-$ из этого сложного эфира приводит к карбоновой кислоте:

$$RCHO + HOH \rightleftharpoons RCH(OH)_2$$

$$RCH(OH)_2 + CrO_3 \rightleftharpoons RCH(OH){-}O{-}CrO_2{-}OH$$

$$R{-}CH(OH){-}O{-}CrO_2{-}OH \xrightarrow{E2} RC(=O)OH + HO{-}CrO{-}O^{\ominus} + BH^{\oplus}$$

Поэтому, для того чтобы избежать дальнейшего окисления альдегида, окисление первичных спиртов следует проводить в апротонной среде при полном отсутствии влаги. Этому условию в полной мере удовлетворяют реагенты Коллинза и Кори, для которых в качестве растворителя используют тщательно обезвоженный хлористый метилен.

Среди множества других соединений переходных металлов лишь немногие нашли применение в синтетической практике для окисления спиртов. Перманганат калия иногда используется для окисления в кислой среде первичных спиртов до карбоновых кислот, а вторичных спиртов — до кетонов. Мягким окислителем первичных спиртов в альдегиды оказался карбонат серебра на целите. Этот дорогостоящий реагент употребляется при стереоселективном мягком окислении лабильных циклопропил- и циклобутилкарбинолов:

$$HOCH_2{-}C_3H_4{-}CH{=}CH_2 \xrightarrow[\text{бензол; 80 °C}]{Ag_2CO_3/\text{целит}} H{-}C(=O){-}C_3H_4{-}CH{=}CH_2 \quad (80\%)$$

В отдельных и очень редких случаях в качестве дешевого окислителя используют азотную кислоту. При этом и первичные и вторичные спирты окисляются до карбоновых кислот:

$$ClCH_2CH_2CH_2OH \xrightarrow[25°C]{70\%\text{-я водная } HNO_3} ClCH_2CH_2C(=O)OH \quad (78\%).$$

Вторичные спирты первоначально окисляются до кетонов, которые далее окисляются с деструкцией углеродного скелета. Классическим примером служит промышленное окисление циклогексанола 50%-й азотной кислотой до адипиновой кислоты:

$$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{OH} \xrightarrow[55-60\ ^\circ\text{C}]{50\%\text{-я } HNO_3;\ V_2O_5} HOOC(CH_2)_4COOH \quad (60\%).$$

В последние двадцать лет разработан целый ряд новых, оригинальных и исключительно эффективных методов окисления первичных и вторичных спиртов с помощью ДМСО или комплексов ДМСО с каким-нибудь электрофильным агентом. Тозилаты первичных спиртов, также как и бензилтозилаты, окисляются в альдегиды при нагревании в ДМСО в течение 10–30 мин при 120–150 °С в присутствии гидрокарбоната натрия как слабого основания:

$$(CH_3)_2\overset{\oplus}{S}-\overset{\ominus}{O} + RCH_2OTs \xrightarrow[\text{ДМСО}]{150\ ^\circ\text{C}} \left[R-\underset{H}{\overset{H}{C}}-O-\overset{\oplus}{S}(CH_3)_2\right]OTs^{\ominus} \longrightarrow$$

$HCO_3^{\ominus}$ соль алкоксисульфония

$$\xrightarrow{NaHCO_3} (CH_3)_2S + \underset{(60-70\%)}{RCHO} + H_2O + CO_2 + TsONa.$$

ДМСО в этой реакции исполняет роль нуклеофильного агента, который замещает тозилоксигруппу по обычному S_N2 механизму с образованием алкоксисульфониевых солей. Катион алкоксисульфония далее подвергается окислительно-восстановительному элиминированию по механизму, аналогичному для окислительно-восстановительного разложения сложных эфиров хромовой кислоты. Гидрокарбонат или карбонат-ион является основанием в этой *E*2-реакции элиминирования, приводящей к альдегиду и диметилсульфиду. В качестве примеров приведем получение гептаналя и *пара*-бромбензальдегида:

$$CH_3(CH_2)_5CH_2OTs \xrightarrow[150\ ^\circ\text{C, 5 мин}]{\text{ДМСО; } NaHCO_3} \underset{(70\%)}{CH_3(CH_2)_5CHO} + (CH_3)_2S,$$

$$Br-C_6H_4-CH_2OTs \xrightarrow[120\ ^\circ\text{C}]{\text{ДМСО; } NaHCO_3} \underset{(65\%)}{Br-C_6H_4-CHO} + (CH_3)_2S\ .$$

Вместо алкилтозилатов можно использовать первичные алкилгалогениды, которые также окисляются ДМСО при 150–180 °С по

совершенно аналогичному механизму. Это окисление первичного спирта в альдегид требует еще одной дополнительной стадии превращения спирта в тозилат или галогенид, нередко с использованием неселективных реагентов. Для многостадийных синтезов сложных соединений такой путь часто неприемлем и должен быть заменен одностадийным селективным окислением. Это достигается превращением слабого нуклеофильного агента ДМСО в сильный электрофильный агент, который непосредственно реагирует с первичными и вторичными спиртами в очень мягких условиях при 0 °C и ниже. Необходимую активацию ДМСО проводят с помощью серного ангидрида, трифторуксусного ангидрида, N-хлорсукцинимида или N,N-дициклогексилкарбодиимида $C_6H_{11}N{=}C{=}NC_6H_{11}$. Во всех случаях в качестве реакционноспособного интермедиата образуется активированная алкоксисульфониевая соль, которая далее подвергается внутримолекулярной окислительно-восстановительной фрагментации по механизму, аналогичному для описанного выше окислительно-восстановительного разложения сложных эфиров хромовой кислоты.

Для окисления первичных и вторичных спиртов до альдегидов и кетонов в мягких условиях эффективен комплекс ДМСО с SO_3, образующийся при взаимодействии пиридинсульфотриоксида с ДМСО:

$$C_5H_5\overset{\oplus}{N}{-}S(=O)_2{-}O^{\ominus} + {}^{\ominus}O{-}\overset{\oplus}{S}(CH_3)_2 \rightleftharpoons C_5H_5N\colon + {}^{\ominus}O{-}S(=O)_2{-}O{-}\overset{\oplus}{S}(CH_3)_2,$$

$$R_2CHOH + {}^{\ominus}O{-}S(=O)_2{-}O{-}\overset{\oplus}{S}(CH_3)_2 \xrightarrow{0\,^{\circ}C} R_2\underset{\displaystyle H}{\underset{|}{C}}{-}O{-}\overset{\oplus}{S}(CH_3)_2 + HSO_4^{\ominus},$$

соль алкоксисульфония

$$R_2\underset{\displaystyle H\leftarrow :NC_5H_5}{\underset{|}{C}}{-}O{-}\overset{\oplus}{S}(CH_3)_2 \xrightarrow{0\,^{\circ}C} R_2C{=}O + C_5H_5\overset{\oplus}{N}H\;HSO_4^{\ominus} + (CH_3)_2S.$$

SO_3 в качестве электрофильной частицы может быть заменен уксусным, трифторуксусным ангидридом или N,N-дициклогексилкарбодиимидом (ДЦГ). Наибольшую популярность завоевала комбинация ДМСО с N,N-дициклогексилкарбодиимидом (метод Пфитцера –Моффата):

$$(1)\ C_6H_{11}-N=C=N-C_6H_{11} + \overset{\ominus}{O}-\overset{\oplus}{S}(CH_3)_2 \xrightarrow{H^{\oplus}} C_6H_{11}-NH-C(=N-C_6H_{11})-O-\overset{\oplus}{S}(CH_3)_2,$$

$$(2)\ R_2CH-OH + C_6H_{11}-NH-C(=N-C_6H_{11})-O-\overset{\oplus}{S}(CH_3)_2 \longrightarrow C_6H_{11}-NH-C(=O)-NH-C_6H_{11} +$$

$$+ R_2CH-O-\overset{\oplus}{S}(CH_3)_2 \longrightarrow R-C(=O)-R + (CH_3)_2S + \overset{\oplus}{H}.$$

Диметилсульфид при взаимодействии с N-хлорсукцинимидом дает хлорсульфониевую соль, которая реагирует со спиртами уже при −30 °С с образованием карбонильного соединения:

$$\text{N-хлорсукцинимид} \xrightarrow[\text{толуол, 0 °C}]{(CH_3)_2S} \text{сукцинимид-}N-\overset{\oplus}{S}(CH_3)_2\overset{\ominus}{Cl} \xrightarrow[-30\ °C]{R_2CHOH}$$

$$\longrightarrow R_2-CH-O-\overset{\oplus}{S}(CH_3)_2\overset{\ominus}{Cl} \xrightarrow[0-...(-30)°C]{N(C_2H_5)_3} R_2CO + (C_2H_5)_3\overset{\oplus}{N}H\,\overset{\ominus}{Cl}.$$

Приведем для иллюстрации несколько примеров окисления спиртов комплексами ДМСО:

$$CH_3(CH_2)_6CH_2OH \xrightarrow[C_5H_5\overset{\oplus}{N}H\overset{\ominus}{O}COCF_3;\ -20°C]{\text{ДМСО; ДЦГ}} CH_3(CH_2)_6CHO\ (100\%)$$

$$\text{тестостерон} \xrightarrow[C_5H_5\overset{\oplus}{N}H\ \overset{\ominus}{OAc}]{\text{ДМСО; ДЦГ; 0 °C}} \text{андрост-4-ен-3,17-дион}\ (93\%)$$

$$\text{холестерин} \xrightarrow[C_5H_5N;\ CH_2Cl_2]{\text{ДМСО}-SO_3} \text{холест-5-ен-3-он}\ (83\%)$$

Эти методы вытеснили старый громоздкий способ окисления вторичных спиртов по Оппенауэру (1937). Окисление по Оппенауэру заключается в нагревании спирта с алкоголятом алюминия в присутствии карбонильного соединения, которое выполняет функцию акцептора гидрид-иона. Окисление вторичных спиртов по Оппенауэру представляет собой обратимый процесс (обратная реакция называется восстановлением по Меервейну–Понндорфу–Верлею). Равновесие можно сместить вправо, если в качестве карбонильной компоненты будет выбран сильный акцептор гидрид-иона – *п*-хинон, флуоренон, бензофенон, хлоранил (2,3,5,6-тетрахлор-1,4-бензохинон):

$$R^1R^2CH{-}OH + R^3R^4C{=}O \xrightleftharpoons{Al[O-C(CH_3)_3]_3} R^1R^2C{=}O + R^3R^4CH{-}OH$$

$$R^1R^2CHOH + Al[OC(CH_3)_3]_3 \rightleftharpoons (CH_3)_3COH + R^1R^2CH{-}O{-}Al[OC(CH_3)_3]_2$$

$$R^1R^2CH{-}O{-}Al[OC(CH_3)_3]_2 + R^3R^4C{=}O \rightleftharpoons$$

$$\rightleftharpoons \left[\begin{array}{ccc} R^1R^2C & \overset{O}{\frown} & Al[OC(CH_3)_3]_2 \\ | & & \vdots \\ H & \cdots & O \\ & C & \\ R^3 & & R^4 \end{array}\right] \rightleftharpoons$$

$$\rightleftharpoons R^1R^2C{=}O + R^3R^4CH{-}OAl[OC(CH_3)_3]_2$$

Окисление спиртов по Оппенауэру в теоретическом отношении представляет собой пример окислительного процесса с переносом гидрид-иона от восстановителя к окислителю в одну стадию, в то время как в ранее описанных процессах окисление спиртов осуществляется в несколько последовательных стадий и сопровождается последовательным переносом одного или нескольких электронов.

Область практического применения окисления по Оппенауэру в органическом синтезе в настоящее время ограничена главным образом окислением вторичных стероидных спиртов:

$$\text{холестерин} \xrightarrow[\text{бензол; 80 °C; 8ч}]{Al[OC(CH_3)_3]_3\text{; ацетон}} \text{холест-4-ен-3-он} \quad (63–70\%)$$

Для получения альдегидов и кетонов из первичных и вторичных спиртов вместо окисления можно воспользоваться реакцией каталитического дегидрирования. Этим методом в промышленных условиях получают формальдегид из метанола, масляный альдегид из *н*-бутилового спирта и циклогексанон из циклогексанола. В качестве катализатора дегидрирования используют медь, серебро, хромит меди:

$$CH_3CH_2CH_2CH_2OH \xrightarrow{CuO-Cr_2O_3\text{, цеолит; } t^\circ} \underset{(62\%)}{CH_3CH_2CH_2CHO} + H_2$$

$$\text{циклогексанол} \xrightarrow{\text{Cu, 600 °C}} \underset{(92\%)}{\text{циклогексанон}} + H_2$$

$$CH_3OH \xrightarrow{\text{Cu или Ag, 600 °C}} \underset{(88\%)}{HCHO} + H_2$$

11.1.3.е. ЗАЩИТНЫЕ ГРУППЫ ДЛЯ ГИДРОКСИЛЬНОЙ ГРУППЫ СПИРТОВ

При осуществлении многостадийных синтезов сложных органических соединений часто необходимо защитить одну из функциональных групп для того, чтобы осуществить требуемое превращение с другой функциональной группой. Так, например, для получения реактива Гриньяра из галогензамещенного спирта $Br(CH_2)_nOH$ необходимо предварительно «защитить» гидроксильную группу спирта. Применение так называемой «защиты» включает три стадии: 1) образование инертного производного, 2) выполнение требуемого превращения с другой функциональной группой и 3) снятие защитной группы. Наиболее универсальным и хорошо себя зарекомендовавшим методом защиты гидроксильной группы спиртов является образование эфира в результате кислотно-катализируемого присоединения спирта к 2,3-дигидропирану:

ROH + 2,3-дигидропиран $\xrightarrow[\text{эфир или ТГФ}]{H^{\oplus}}$ RO–(тетрагидропиран-2-ил) (90–100%).

2,3-дигидропиран — 2-тетрагидропиранильный простой эфир

Подобно другим простым эфирам, тетрагидропиранильные (ТГП) эфиры инертны по отношению к нуклеофильным агентам, сильным основаниям (RMgX, RLi, NaH, $NaNH_2$, RONa и др.), а также окислителям и восстановителям. Однако ТГП-группа чувствительна к кислотному расщеплению, например легко удаляется в растворе хлористого водорода в метаноле:

R–O–(тетрагидропиран-2-ил) $\xrightarrow[CH_3OH,\ 20\ °C]{HCl}$ (тетрагидропиран-2-ил)–OH + ROH.

Ниже приведен типичный пример использования защитной ТГП-группы:

HO–C_6H_{10}–Br $\xrightarrow[\text{ТГФ}]{\text{дигидропиран}}$ ТГП–O–C_6H_{10}–Br $\xrightarrow[\text{ТГФ}]{Mg}$

$\longrightarrow$ ТГП–O–C_6H_{10}–MgBr $\xrightarrow[2)\ HCl,\ CH_3OH]{1)\ CH_3COCH_3}$ HO–C_6H_{10}–C(OH)(CH_3)–CH_3

Другой защитной группой является триметилсилильная группа, которая вводится с помощью $(CH_3)_3SiCl$. Эта группа легко удаляется под действием фторид-иона:

$$ROH + (CH_3)_3SiCl \xrightarrow[\text{ТГФ}]{N(C_2H_5)_3} ROSi(CH_3)_3 \xrightarrow[\text{ТГФ}]{KF;\ HF}$$

$$\longrightarrow ROH + (CH_3)_3SiF\ .$$

Однако триметилсилильная защитная группа малоустойчива по отношению как кислотным, так и основным агентам. Она легко снимается даже при хроматографии на силикагеле. Значительно более устойчива *трет*-бутилдиметилсилильная группа, которая вводится с помощью $[(CH_3)_3C](CH_3)_2SiCl$ и удаляется обработкой KF или $(C_4H_9)_4NF$. Две другие защитные группы — бензильная и трифенилметильная (тритильная) — вводятся при взаимодействии спирта с бензилбромидом или трифенилхлорметаном (тритилхлоридом) в присутствии основания — третичного амина. Снятие этих защитных групп достигается каталитическим гидрогенолизом, а тритильная группа удаляется также действием раствора HBr в ледяной уксусной кислоте или при хроматографии на кремневой кислоте. Все эти группы по области своего применения уступают тетрагидропиранильной защите:

$$RONa + C_6H_5CH_2Br \xrightarrow[\text{ДМФА}]{} ROCH_2C_6H_5 \xrightarrow{H_2/Pt} ROH + C_6H_5CH_3\ ,$$

$$ROH + (C_6H_5)_3CCl \xrightarrow[C_5H_5N;\ CHCl_3]{} ROC(C_6H_5)_3 \xrightarrow[CH_3COOH]{HBr} ROH + (C_6H_5)_3CBr\ .$$

Для защиты гидроксильной группы был предложен йодметилтиометиловый эфир (И.Кори, 1976):

$$RONa + ICH_2SCH_3 \xrightarrow[\text{ДМЭ}]{} ROCH_2SCH_3 + NaI.$$

Введение этой защитной группы приводит к образованию полутиоацеталя формальдегида, который, подобно другим тиоацеталям, расщепляется в очень мягких условиях при 20 °C солями ртути (II) или серебра в системе ацетон—вода. Среди всего многообразия защитных групп ТГП остается наиболее универсальной и употребимой защитой спиртового гидроксила.

11.2. ДВУХАТОМНЫЕ СПИРТЫ

Спирты, содержащие две гидроксильные группы, носят название *диолов.*

В номенклатуре ИЮПАК для их названия вместо окончания «ол» используют окончание «диол», а цифры обозначают атомы углерода главной цепи, к которым присоединены две ОН-группы, например:

$$CH_3-\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{CH}}-CH_2OH$$

1,2-пропандиол

транс-1,2-циклогександиол

$$CH_3-\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}}-\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}}-\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{CH}}-CH_2CH_2OH$$

4,5 -диметил-1,3-гександиол

$$C_6H_{11}-\overset{\displaystyle OH}{\overset{|}{CH}}-CH_2CH_2\overset{\displaystyle OH}{\overset{|}{CH}}-CH_3$$

1-циклогексил-1,4-пентадиол

Таким образом, систематическая номенклатура проводит дифференциацию 1,2-, 1,3-, 1,4- и других диолов.

1,2-Диолы называют также *гликолями*, содержащими ОН-группы у соседних (вицинальных) атомов углерода. Так как гликоли, как правило, получают гидроксилированием алкенов (гл. 5), это отражается и в их названиях:

$$\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{CH_2}}-\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{CH_2}}$$

этиленгликоль
(1,2-этандиол)

$$CH_3-\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{CH}}-CH_2OH$$

пропиленгликоль
(1,2-пропандиол)

Это нередко приводит к путанице и недоразумению, поскольку суффикс «ен» обычно обозначает наличие двойной углерод-углеродной связи алкена, но гликоли не содержат двойной связи. Поэтому для названия гликолей лучше всего пользоваться номенклатурой ИЮПАК, устраняющей эту неопределенность.

Геминальные диолы — диолы, содержащие две ОН-группы у одного и того же атома углерода, нестабильны и разлагаются с отщеплением воды и образованием карбонильного соединения:

$$R^1-\underset{\displaystyle OH}{\overset{\displaystyle OH}{C}}-R^2 \rightleftharpoons R^1-\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}-R^2 + H_2O.$$

Равновесие в этом процессе смещено в сторону образования кетона, поэтому сами геминальные диолы обычно называют гидратами кетонов или альдегидов (гл. 16, ч. 3).

11.2.1. ПОЛУЧЕНИЕ ДИОЛОВ

Наиболее известными способами получения 1,2-диолов являются разнообразные реакции стереоселективного *син-* или *анти-*гидроксилирования алкенов, подробно рассмотренные ранее в гл. 5 (ч. 3).

Классическим методом получения симметричных 1,2-диолов является восстановительная димеризация кетонов. В качестве восстановительных агентов обычно используют активные двухвалентные металлы — магний, цинк, амальгаму магния в апротонной неполярной среде — бензоле, толуоле, ТГФ и др. Образование алкоголятов 1,2-диолов происходит в две стадии. В первой стадии кетон присоединяет один электрон и восстанавливается до анион-радикала, называемого кетилом. Димеризация двух анион-радикалов во второй стадии приводит к алкоголяту 1,2-диола, который далее гидролизуют до вицинального дитретичного диола:

$$2\ R{-}C(=O){-}R + Mg \longrightarrow \left(R_2\dot{C}{-}\ddot{\underset{..}{O}}{:}^{\ominus}\right)_2 Mg^{2\oplus} \quad \text{кетил (анион-радикал)}$$

$$\left(R_2\dot{C}{-}\ddot{\underset{..}{O}}{:}^{\ominus}\right)_2 Mg^{2\oplus} \longrightarrow \underset{O{-}Mg{-}O}{R_2C{-}CR_2} \xrightarrow{H_2O} R_2C(OH){-}C(OH)R_2$$

Поскольку диол, получаемый этим методом из ацетона, имеет тривиальное название пинакон, эта реакция получила название *пинаконовое восстановление*:

$$2CH_3C(=O)CH_3 \xrightarrow[2)\ H_2O]{1)\ Mg;\ \text{бензол}} \underset{\text{пинакон}}{(CH_3)_2C(OH){-}C(OH)(CH_3)_2} \quad (43{-}50\ \%).$$

Применение общепринятых реагентов (магния, цинка или алюминия в бензоле) приводит к получению вицинальных диолов с выходом не более 40–50%. Современные модификации пинаконового восстановления позволили не только резко повысить выход продуктов восстановительной димеризации кетонов, но и значительно расширить область применения этой реакции, рас-

пространив ее на ароматические и алифатические альдегиды. Это стало возможным благодаря проведению реакции в присутствии $TiCl_4$ в ТГФ (И.Кори, 1976). Приведенные ниже примеры иллюстрируют синтетические возможности этого метода:

$$C_6H_5COCH_3 \xrightarrow[\text{ТГФ; 25 °C, 2 ч}]{\text{Zn; TiCl}_4} (C_6H_5)(CH_3)C(OH)-C(OH)(CH_3)(C_6H_5) \quad (91\%);$$

$$н\text{-}C_7H_{15}CHO \xrightarrow[\text{ТГФ; 0 °C, 13 ч}]{\text{Mg(Hg); TiCl}_4} н\text{-}C_7H_{15}-CH(OH)-CH(OH)-C_7H_{15}\text{-}н \quad (80\%);$$

$$CH_3-C(=O)(CH_2)_2C(=O)-CH_3 \xrightarrow[\text{ТГФ; 0 °C, 2,5 ч}]{\text{Mg(Hg); TiCl}_4} \text{1,2-диметилциклобутан-1,2-диол (OH, CH}_3\text{, CH}_3\text{, OH)} \quad (81\%).$$

Пинаконы образуются также при электрохимическом восстановлении карбонильных соединений. Этот метод получил наибольшее распространение для синтеза циклических диолов с малым размером цикла при внутримолекулярной восстановительной циклизации 1,3- и 1,4-дикетонов:

$$C_6H_5-C(=O)-C(CH_3)_2-C(=O)-C_6H_5 \xrightarrow[\text{CH}_3\text{OH, pH=3,7}]{\text{электровосстановление}} \text{циклопропан (C}_6\text{H}_5\text{, C}_6\text{H}_5\text{, HO, OH, CH}_3\text{, CH}_3\text{)}$$

Интересной и важной в синтетическом отношении модификацией пинаконового восстановления является восстановительная димеризация кетонов или альдегидов, катализируемая солями титана низшей степени окисления. Такой катализатор образуется при восстановлении хлорида титана (III) $TiCl_3$ щелочным металлом или цинк-медной парой. В отличие от классического пинаконового восстановления, продуктами восстановительной димеризации карбонильных соединений, катализируемой солями титана низшей степени окисления, являются алкены:

$$2\,C_6H_{10}{=}O \xrightarrow[\text{ТГФ}]{TiCl_3;\ Li} C_6H_{10}{=}C_6H_{10} + TiO_2,$$

79%

$$2CH_3(CH_2)_3CHO \xrightarrow[\text{ТГФ}]{TiCl_3;\ K} CH_3(CH_2)_3CH{=}CH(CH_2)_3CH_3 + TiO_2.$$

77%, (*цис* : *транс* = 3 : 7)

Для этой реакции предложен механизм, где пинаконовый алкоголят титана (II) подвергается внутримолекулярному окислительно-восстановительному расщеплению до алкена и TiO_2:

$$R^1R^2C(O)-C(O)R^3R^4\ (\ddot{Ti}) \longrightarrow R^1R^2C{=}CR^3R^4 + TiO_2.$$

Удобным методом получения *транс*-1,2-диолов является гидроборирование силиловых эфиров енолов с последующим окислением щелочной перекисью водорода. Этот метод особенно удобен для получения циклических 1,2-диолов:

$$\text{циклогексанон} \xrightarrow[2)\ (CH_3)_3SiCl;\ \text{ТГФ},\ -78\ °C]{1)\ LiN(Pr\text{-}i)_2;\ \text{ТГФ},\ -78\ °C} \text{1-}OSi(CH_3)_3\text{-циклогексен} \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[2)\ NaOH-H_2O_2;\ CH_3ONa,\ CH_3OH]{1)\ B_2H_6;\ \text{ТГФ}} \text{транс-циклогексан-1,2-диол (OH, OH)}\ (81\%)$$

Общим методом получения 1,3-диолов является восстановление соответствующих альдолей (гл. 17) в мягких условиях:

$$R^1CH(OH)-CH_2-C(=O)R^2 \xrightarrow[\text{ДМЭ}]{NaBH_4} R^1CH(OH)-CH_2-CH(OH)-R^2.$$

Выходы продуктов восстановления боргидридом натрия или алюмогидридом лития обычно довольно высокие. Другой метод синтеза 1,3-диолов основан на реакции оксимеркурирования-демеркурирования сопряженных 1,3-диенов:

$$RCH{=}CH{-}CH{=}CH_2 \xrightarrow[2)\ 2NaBH_4;\ NaOH]{1)\ 2Hg(OAc)_2;\ ТГФ{-}H_2O}$$

$$\longrightarrow RCH(OH){-}CH_2{-}CH(OH){-}CH_3.$$

Оксимеркурирование первоначально осуществляется по более реакционноспособной концевой двойной связи с образованием аллилового спирта. Гидроксильная группа при C(2) аллилового спирта направляет вторую гидроксильную группу в положение C(4):

$$CH_3CH{=}CH{-}CH{=}CH_2 \xrightarrow[2)\ NaBH_4;\ NaOH]{1)\ 2Hg(OAc)_2;\ ТГФ{-}H_2O}$$

$$\longrightarrow CH_3CH(OH){-}CH_2{-}CH(OH){-}CH_3\ (79\ \%).$$

Старинный метод синтеза 1,3-гликолей основан на реакции Г.Принса (1917). Формальдегид в присутствии катализаторов кислотной природы присоединяется к алкенам с образованием смеси 1,3-диола и циклического ацеталя — производных 1,3-диоксана:

$$(CH_3)_2C{=}CH_2 + HCHO \xrightarrow[HOH;\ 80\ ^\circ C]{25\%\text{-я}\ H_2SO_4}$$

$$\longrightarrow \text{4,4-диметил-1,3-диоксан} + (CH_3)_2C(OH){-}CH_2CH_2OH.$$

Соотношение 1,3-диола и 1,3-диоксана зависит от структуры алкена. Для алкенов с концевой двойной связью в продуктах преобладает 1,3-диоксан. Симметричные дизамещенные алкены присоединяют формальдегид в кислой среде с образованием преимущественно 1,3-диолов, однако выходы 1,3-диолов в реакции Принса невелики. В настоящее время этот метод полностью утратил свое значение для синтеза 1,3-диолов, хотя нередко используется для получения производных 1,3-диоксана.

Другие типы диолов обычно получают восстановлением соответствующих дикарбонильных соединений комплексными гид-

ридами. В качестве примера приведем восстановление диэтилового эфира себациновой кислоты и 2,6-гептандиона:

$$C_2H_5OOC{-}(CH_2)_8{-}COOC_2H_5 \xrightarrow[\text{эфир}]{LiAlH_4} HO{-}(CH_2)_{10}{-}OH\ (75\%);$$

$$CH_3CO(CH_2)_3COCH_3 \xrightarrow[\text{спирт}]{NaBH_4} \underset{\displaystyle OH}{CH_3\underset{|}{C}H}(CH_2)_3\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}H}CH_3\ (80\%).$$

11.2.2. СВОЙСТВА ДИОЛОВ

Для диолов характерны те же реакции, что и для одноатомных спиртов. Кроме того, 1,2-диолы проявляют некоторые специфические свойства, обусловленные наличием двух гидроксильных групп. Они будут рассмотрены в этом разделе.

11.2.2.а. ДЕГИДРАТАЦИЯ

При дегидратации диолов возможно протекание различных реакций, которые часто приводят к образованию сложной смеси продуктов, состав которой зависит от структуры диола, природы дегидратирующего агента и условий реакции. Обсуждение будет сосредоточено главным образом на тех реакциях, механизм которых надежно установлен и которые играют заметную роль в органическом синтезе. Дегидратация 1,2-диолов может осуществляться по трем принципиально различным направлениям: 1) дегидратация до диенов; 2) дегидратация, сопровождаемая перегруппировкой, — так называемая «пинаколиновая перегруппировка»; 3) образование циклических эфиров и эпоксидов. Все эти реакции катализируются кислотными агентами, поэтому в общем случае все три направления конкурируют друг с другом, т.е. дегидратация диолов относится к неселективным процессам. Тем не менее иногда удается подобрать условия таким образом, чтобы одно из них стало преобладающим. Дегидратация двутретичных или двувторичных 1,2-диолов до 1,3-диенов легче всего осуществляется при нагревании с 48%-й бромистоводородной кислотой:

$$(CH_3)_2\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}{-}\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}(CH_3)_2 \xrightarrow{48\%\text{-я } HBr,\ t} CH_2{=}\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}{-}\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}{=}CH_2\ (62\%).$$

или на окиси алюминия при 450–470 °C:

$$(CH_3)_2\underset{OH}{\underset{|}{C}} - \underset{OH}{\underset{|}{C}}(CH_3)_2 \xrightarrow[450-470\ °C]{Al_2O_3} CH_2{=}\underset{CH_3}{\underset{|}{C}} - \underset{CH_3}{\underset{|}{C}}{=}CH_2\ (70-85\%).$$

В отличие от этого дегидратация дитретичных, дивторичных и даже первично-третичных 1,2-диолов, катализируемая серной кислотой, *п*-толуолсульфокислотой, кислотами Льюиса (BF_3 и др.), сопровождается 1,2-миграцией алкильной, арильной группы или гидрид-иона. Продуктами перегруппировки являются кетоны или альдегиды. Эта перегруппировка была открыта Р.Фиттигом в 1859 г. при дегидратации пинакона в пинаколин с помощью концентрированной серной кислоты, поэтому она получила название *пинаколиновой перегруппировки*:

$$\underset{\text{пинакон}}{CH_3{-}\overset{CH_3}{\overset{|}{\underset{OH}{\underset{|}{C}}}} - \overset{CH_3}{\overset{|}{\underset{OH}{\underset{|}{C}}}}{-}CH_3} \xrightarrow{H_2SO_4\ \text{конц.}} \underset{\text{пинаколин}}{CH_3{-}\overset{CH_3}{\overset{|}{\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}}} - \underset{O}{\underset{\|}{C}}{-}CH_3} + H_2O.$$

Некоторые наиболее типичные примеры пинаколиновой перегруппировки 1,2-диолов приведены в табл. 11.4.

Таблица 11.4

Пинаколиновая перегруппировка замещенных 1,2-диолов

$$(C_6H_5)_2\underset{OH}{\underset{|}{C}} - \underset{OH}{\underset{|}{C}}HC_6H_5 \xrightarrow[0\ °C]{96\%\text{-я}\ H_2SO_4} (C_6H_5)_2CH{-}\underset{O}{\underset{\|}{C}}{-}C_6H_5\ (100\%)$$

$$(CH_3)_2\underset{OH}{\underset{|}{C}} - CH_2OH \xrightarrow{15\%\text{-я}\ H_2SO_4;\ t°} (CH_3)_2CHC\overset{O}{\underset{H}{\lessgtr}}\quad (100\%)$$

$$CH_3{-}\underset{OH}{\underset{|}{C}}H{-}\underset{OH}{\underset{|}{C}}H{-}CH_3 \xrightarrow{35\%\text{-я}\ H_2SO_4;\ t°} CH_3\underset{O}{\underset{\|}{C}}CH_2CH_3\ (81\%)$$

1,2-диэтилциклобутан-1,2-диол (OH, CH_2CH_3; OH, CH_2CH_3) $\xrightarrow[CHCl_3]{BF_3\cdot(C_2H_5)_2O}$ 1-этил-1-пропионилциклопропан ($\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_3$, CH_2CH_3) (100%)

бицикло[4.3.0]нонан-1,6-диол (OH, OH) $\xrightarrow{H_2SO_4\ \text{конц.};\ 0\ °C}$ спиро[4.5]декан-6-он (=O) (100%)

Наибольшее значение для органического синтеза приобрела перегруппировка дитретичных и дивторичных 1,2-диолов, приводящая к кетонам, которая характеризуется высоким выходом карбонильных соединений. В табл. 11.4 следует особо выделить пинаколиновую перегруппировку циклических диолов с образованием спироциклических кетонов. Один из наиболее простых способов создания спироциклических соединений заключается в восстановительной димеризации циклоалканонов с последующей пинаколиновой перегруппировкой:

$$\text{C}_5\text{H}_8\text{=O} \xrightarrow[\text{толуол}]{\text{Mg(Hg), TiCl}_4} \text{(C}_5\text{H}_8\text{)C(OH)–C(OH)(C}_5\text{H}_8\text{)} \xrightarrow[0\ ^\circ\text{C}]{\text{H}_2\text{SO}_4\ \text{конц.}} \text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$$

спиро[4,5]-деканон-6

Механизм пинаколиновой перегруппировки очень подробно исследован. В простейшем случае в качестве промежуточной частицы при дегидратации 1,2-диола образуется карбокатион, в котором происходит 1,2-миграция алкильной или арильной группы с образованием протонированной формы карбонильного соединения. Перегруппировка завершается отщеплением протона из оксониевого катиона:

$$\text{R–C(R}^1\text{)(OH)–C(R}^1\text{)(OH)–R} \overset{\text{H}^\oplus}{\rightleftarrows} \text{R–C(R}^1\text{)(OH)–C(R}^1\text{)(}\overset{\oplus}{\text{O}}\text{H}_2\text{)–R} \overset{-\text{H}_2\text{O}}{\rightleftarrows} \text{R–C(R}^1\text{)(OH)–}\overset{\oplus}{\text{C}}\text{(R}^1\text{)–R} \longrightarrow$$

$$\longrightarrow \text{R–C(=}\overset{\oplus}{\text{O}}\text{H)–C(R}^1\text{)}_2\text{–R} \overset{-\text{H}^\oplus}{\rightleftarrows} \text{R–C(=O)–C(R}^1\text{)}_2\text{–R} + \text{H}^\oplus.$$

Такой механизм находится в соответствии с экспериментальными данными, согласно которым изотопный обмен кислорода для пинакона в серной кислоте, содержащей H_2O, происходит в три раза быстрее, чем перегруппировка. Специальными опытами было установлено, что конфигурация мигрирующей группы полностью сохраняется в продукте перегруппировки:

$$CH_3-\underset{OH}{\overset{^*C_4H_9\text{-втор.}}{C}}-\underset{OH}{C}(CH_3)_2 \xrightarrow{40\%\text{-я } H_2SO_4;\ t^\circ} CH_3-\underset{O}{\overset{}{C}}-\overset{C_4^*H_9\text{-втор.}}{C}(CH_3)_2\ (66\%).$$

(*S*)- (*S*)-

Это указывает на внутримолекулярный характер 1,2-миграции алкильной группы. Во многих случаях пинаколиновая перегруппировка, по-видимому, происходит как строго согласованный процесс без образования карбокатиона в качестве промежуточной частицы. В согласованном процессе отщепление воды происходит из протонированной формы диола с анхимерным содействием мигрирующей группы. Легко заметить, что такой механизм не требует образования карбокатиона как необходимого условия для 1,2-миграции алкильной или арильной группы:

$$R-\underset{OH}{\overset{R^1}{C}}-\underset{OH}{\overset{R^1}{C}}-R+H^{\oplus} \rightleftharpoons R-\underset{\ddot{O}H}{\overset{R^1}{C}}-\underset{\overset{}{OH_2^{\oplus}}}{\overset{R^1}{C}}-R \longrightarrow R-\underset{\oplus OH}{\overset{}{C}}-C(R^1)_2R \longrightarrow$$

$$\longrightarrow R-\underset{O}{\overset{}{C}}-C(R^1)_2R + H^{\oplus}.$$

Для тетраарилзамещенных 1,2-диолов был установлен механизм перегруппировки, в котором в качестве промежуточного продукта получается эпоксид:

$$(C_6H_5)_2\underset{OH}{C}-\underset{OH}{C}(C_6H_5)_2 \xrightarrow[0\ ^\circ C]{H_2SO_4\text{ конц.}} (C_6H_5)_2C\underset{O}{\diagdown\diagup}C(C_6H_5)_2 \xrightarrow[t^\circ]{H_2SO_4\text{ конц.}}$$

$$\longrightarrow (C_6H_5)_3C-\underset{O}{\overset{}{C}}-C_6H_5$$

$$C_6H_5-\underset{OH}{CH}-\underset{OH}{\overset{C_{10}H_7\text{-}\alpha}{C}}-C_6H_5 \xrightarrow{25\%\text{-я } H_2SO_4} C_6H_5CH\underset{O}{\diagdown\diagup}C(C_{10}H_7\text{-}\alpha)(C_6H_5) \xrightarrow{H_2SO_4\text{ конц.}}$$

$$\longrightarrow C_6H_5\underset{O}{C}CH(C_{10}H_7\text{-}\alpha)(C_6H_5)$$

Таким образом, в зависимости от структурных факторов механизм пинаколиновой перегруппировки 1,2-диолов может быть различным. Орбитальный контроль пинаколиновой и других родственных ей перегруппировок будет рассмотрен в гл. 26 (ч. 4).

Этиленгликоль и другие первично-вторичные 1,2-диолы общей формулы $R{-}CH(OH){-}CH_2OH$ при нагреваниия с концентрированной серной или 85%-й фосфорной кислотой или *п*-толуолсульфокислотой дают 1,4-диоксаны — циклические простые эфиры с двумя атомами кислорода. Циклодегидратация 1,4-диолов и 1,5-диолов в тех же условиях служит наиболее важным способом получения производных тетрагидрофурана и тетрагидропирана соответственно:

$$2\,HOCH_2CH_2OH \xrightarrow{H_2SO_4\ \text{конц.},\ 140\ ^\circ C} \text{1,4-диоксан} + 2H_2O$$

1,4-диоксан (50–55%)

$$HOCH_2CH_2CH_2CH_2OH \xrightarrow[\text{или } Ca_3(PO_4)_2,\ 320\ ^\circ C]{85\%\text{-я } H_3PO_4,\ 260{-}280\ ^\circ C,\ 90\ \text{атм}} HO{-}CH_2CH_2CH_2{-}CH_2OH_2^{\oplus} \xrightarrow{S_N2}$$

$$\longrightarrow \text{(оксониевый ион, } \overset{\oplus}{O}{-}H) \xrightarrow{H_2O} \text{тетрагидрофуран} + H_3O^{\oplus}$$

(98–99%)

$$HO(CH_2)_5OH \xrightarrow{57\%\text{-я } H_2SO_4} \text{тетрагидропиран (100\%)}$$

$$\text{1,2-бис(гидроксиметил)циклогексан} \xrightarrow[t^\circ]{85\%\text{-я } H_3PO_4} \text{бициклический эфир (}CH_2{-}O{-}CH_2\text{)}$$

(90–94%)

Этот метод непригоден для получения оксиранов из 1,2-диолов, оксетанов из 1,3-диолов и циклических простых эфиров с числом звеньев цикла более шести из α,ω-диолов.

Другой общий способ получения циклических эфиров состоит в катализируемом основанием замыкании цикла, исходя из моносульфоната диола:

$$TsOCH_2CH_2CH_2C(CH_3)(OH)CH_2CH_3 \xrightarrow[C_5H_5N]{0\ ^\circ C} \text{2-метил-2-этилтетрагидрофуран}\ (92\ \%)$$

$$C_6H_5CH(OH)-CH(OH)-C{\equiv}CH \xrightarrow[2)\ NaOH\ -\ ДМЭ;\ 20\ ^\circ C]{1)\ TsCl,\ C_5H_5N,\ 0\ ^\circ C} \text{2-фенил-3-этинилоксиран}\ (80\ \%)$$

11.2.2.6. ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ РАСЩЕПЛЕНИЕ 1,2-ДИОЛОВ

В главе 5 рассматривалось несколько альтернативных вариантов окислительной деструкции алкенов в результате озонолиза. Алкены могут также подвергаться окислительной деструкции в результате *син*- или *анти*-гидроксилирования до 1,2-диолов и последующего окислительного расщепления вицинальных диолов. Существуют два классических метода окислительного расщепления 1,2-диолов и полиолов с помощью парайодной кислоты H_5IO_6 и ее солей (Л.Малапрад, 1928 г.), а также тетраацетатом свинца $Pb(OOCCH_3)_4$ (Р.Криге, 1931 г.):

$$\underset{\text{олеиновая кислота}}{CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7COOH} \xrightarrow[H_2O,\ 10\ ^\circ C]{KMnO_4}$$

$$\longrightarrow \underset{\textit{эритро}\text{-диол}}{CH_3(CH_2)_7CH(OH)CH(OH)(CH_2)_7COOH} \xrightarrow[\text{спирт — вода}]{H_5IO_6}$$

$$\longrightarrow \underset{(76\ \%)}{CH_3(CH_2)_7CHO + OHC(CH_2)_7COOH} + HIO_3$$

$$\text{декалин-4a,8a-диол} \xrightarrow[CH_3COOH]{Pb(OCOCH_3)_4} \text{циклодекан-1,6-дион}\ (82\ \%) + Pb(OOCCH_3)_2 + CH_3COOH$$

Тетраацетат свинца получают при взаимодействии сурика Pb_3O_4 и уксусного ангидрида в уксусной кислоте:

$$Pb_3O_4 + (CH_3CO)_2O \xrightarrow[55\ ^\circ C]{CH_3COOH} \underset{(70-75\%)}{Pb(OCOCH_3)_4}.$$

Наилучшие результаты достигаются при использовании в качестве мягкого окислителя парайодной кислоты, но оба метода окисления 1,2-диолов и полиолов удачно дополняют друг друга. Для окисления 1,2-диолов, растворимых в воде или в бинарной системе вода — ТГФ, вода — диоксан, используют H_5IO_6 и ее соли, для окисления нерастворимых в воде диолов — тетраацетат свинца в бензоле или в уксусной кислоте. В обоих вариантах окислительной деструкции 1,2-диолов в качестве интермедиата образуются циклические эфиры йодной или свинцовой кислоты. Циклические эфиры затем подвергаются окислительно-восстановительному элиминированию с образованием карбонильных соединений и йодат-иона или ацетата свинца соответственно:

$$R^1CH(OH)-CH(OH)R^2 + HIO_4 \longrightarrow [\text{циклический эфир: } R^1CH-CHR^2,\ O-I(=O)(O^{\ominus})(OH)(HO)-O] \longrightarrow$$

$$\longrightarrow R^1CH=O + R^2CH=O + O_2I-O^{\ominus} + H_2O;$$

$$R^1R^2C(OH)-C(OH)R^3R^4 + Pb(OCOCH_3)_4 \longrightarrow [\text{циклический эфир: } R^1R^2C-CR^3R^4,\ O-Pb(OCOCH_3)_2-O] \longrightarrow$$

$$\longrightarrow R^1R^2C=O + R^3R^4C=O + Pb(OCOCH_3)_2 + 2CH_3COOH.$$

Образование циклических сложных эфиров объясняет более быстрое окисление *цис*-изомеров циклических диолов по сравнению с *транс*-изомерами, а также более быстрое расщепление *трео*-

изомеров ациклических диолов по сравнению с *эритро*-формой. Пространственные факторы, которые затрудняют образование циклического интермедиата, уменьшают и скорость окислительной деструкции. Однако тетраацетат свинца окисляет также и 1,2-диолы, не способные к образованию циклического эфира из-за большого расстояния между обеими гидроксильными группами. Так, например, *транс*-9,10-дигидроксидекалин окисляется тетраацетатом до циклодекадиона-1,6, хотя окисление *транс*-изомера протекает в 300 раз медленнее, чем *цис*-изомера, который может давать циклический интермедиат:

$$\text{транс-изомер} \xrightarrow[CH_3COOH]{Pb(OCOCH_3)_4} \text{циклодекадион-1,6} \xleftarrow[CH_3COOH]{Pb(OCOCH_3)_4} \text{цис-изомер}$$

транс-изомер *цис*-изомер

$$R^1R^2C(OH)-CR^3R^4(OH) \xrightarrow{Pb(OCOCH_3)_4} H-O-CR^3R^4-CR^1R^2-O-Pb(OCO-CH_3)_2(OCOCH_3) \longrightarrow$$

$$\longrightarrow R^1C(=O)R^2 + R^3C(=O)R^4 + Pb(OCOCH_3)_2 + CH_3COOH.$$

В главе 5 (ч. 1) были описаны две разновидности окислительной деструкции диолов. В обоих случаях окислению подвергается алкен, а окислительным агентом служит пара $KMnO_4-NaIO_4$ или пара OsO_4-NaIO_4. Перманганат калия или оксид осмия (VIII) окисляют алкен до *цис*-1,2-диола, а периодат натрия расщепляет диол до карбонильных соединений и регенерирует ионы Mn (VII) или Os (VIII).

Другие реагенты для окислительного расщепления 1,2-диолов по селективности и доступности уступают йодной кислоте и тетраацетату свинца. Это относится к солям церия (IV), ванадия (V), фенилйодозоацетату $C_6H_5I(OCOCH_3)_2$. В некоторых случаях для окисления диолов в нейтральной среде применяют пероксид никеля NiO_2 и оксид марганца (IV):

$$C_6H_5CH(OH)-CH(OH)-C_6H_5 \xrightarrow[\text{бензол, 50 °C}]{NiO_2} 2C_6H_5CHO\ (85\%)$$

$$\text{цис-циклодекан-1,6-диол} \xrightarrow[CH_2Cl_2,\ 20\ ^\circ C]{MnO_2} \text{циклодекан-1,6-дион}\ (90\ \%)$$

Интересным и своеобразным дополнением к реакциям окисления является реакция дегидроксилирования 1,2-диолов по Кори–Винтеру (гл. 10). Диол превращают в циклический тиокарбонат 1,3-диоксолан-3-тион с помощью тиокарбонилдиимидазола с последующим специфическим *син*-элиминированием CO_2 под действием триалкилфосфита или триалкилфосфина:

$$R(H)C(OH)-C(OH)(H)R + \text{Im}-C(=S)-\text{Im} \xrightarrow[\text{или ТГФ}]{\text{толуол}} \text{1,3-диоксолан-2-тион} \xrightarrow{(R^1O)_3P}$$

$$\longrightarrow \left[\text{карбен}\right] + (R^1O)_3P{=}S \xrightarrow{\text{син-элиминирование}} CO_2 + RHC{=}CHR$$

карбен

$$C_6H_5CH(OH)-CH(OH)-C_6H_5 \xrightarrow[2)\ P(OC_4H_9)_3]{1)\ \text{Im}-C(=S)-\text{Im}} C_6H_5CH{=}CHC_6H_5\ (92\ \%)$$

11.3. ПРОСТЫЕ ЭФИРЫ

11.3.1. НОМЕНКЛАТУРА ПРОСТЫХ ЭФИРОВ

Согласно тривиальной номенклатуре, простые эфиры называют по радикалам, связанным с атомом кислорода, добавляя слово «эфир»:

$(CH_3)_2CH-OC_2H_5$
изопропилэтиловый эфир

$(CH_3)_2CH-O-CH(CH_3)_2$
диизопропиловый эфир

$CH_3-O-CH_2CH_2CH_2CH_3$
н-бутилметиловый эфир

По номенклатуре ИЮПАК эфиры рассматривают как алкоксиалканы. Корень названия определяет наиболее длинная алкильная группа:

$$CH_3OCH_2CH_2OCH_3 \qquad CH_3CH_2CH_2O{-}\underset{}{\overset{\displaystyle CH_2CH_3}{\overset{|}{C}}}HCH_2CH_2CH_3$$

1,2-диметоксиэтан — 3-пропоксигексан

$$CH_3{-}\overset{\displaystyle CH_3}{\underset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}{-}CH_2CH_2CH_2{-}O{-}CH_2CH_3$$

1-этокси-4,4-диметилпентан

Простые эфиры имеют ту же геометрию, что и H_2O. Валентный угол C–O–C соответствует 112° для CH_3OCH_3, что близко к тетраэдрическому углу и указывает на sp^3-характер гибридизации атома кислорода. Простые эфиры относятся к числу малореакционноспособных веществ и стабильны по отношению ко многим реагентам (металлоорганическим соединениям и др.), но они чувствительны по отношению к кислороду и легко образуют взрывчатые гидропероксиды, которые являются причиной взрыва при неосторожном обращении.

11.3.2. ПОЛУЧЕНИЕ ПРОСТЫХ ЭФИРОВ

Существует три общих метода получения простых эфиров: межмолекулярная дегидратация спиртов, алкоксимеркурирование алкенов и реакция А.Вильямсона.

11.3.2.а. МЕЖМОЛЕКУЛЯРНАЯ ДЕГИДРАТАЦИЯ СПИРТОВ

Этот наиболее старый способ получения простых эфиров описан ранее в этой главе. Он пригоден для получения симметричных простых эфиров из неразветвленных первичных спиртов:

$$BrCH_2CH_2OH \xrightarrow[130\ ^\circ C]{H_2SO_4\ \text{конц.}} BrCH_2CH_2OCH_2CH_2Br + H_2O.$$
$$(72\%)$$

Третичные спирты в этих условиях образуют алкены в результате внутримолекулярной дегидратации. Метод непригоден для получения смешанных эфиров, за исключением такого случая, когда один спирт третичный, а второй — первичный:

$$(CH_3)C{-}OH + CH_3CH_2CH_2CH_2OH \xrightarrow[100\ ^\circ C]{KHSO_4}$$

$$\longrightarrow (CH_3)_3C{-}O{-}(CH_2)_3CH_3 + H_2O.$$
$$(68\%)$$

Межмолекулярная дегидратация спиртов имеет крайне ограниченное значение в практике органического синтеза. В промышленности этим способом получают диэтиловый, дибутиловый и ряд других простейших эфиров. Гораздо более важными общими методами синтеза простых эфиров являются алкоксимеркурирование алкенов и реакция Вильямсона.

11.3.2.6. АЛКОКСИМЕРКУРИРОВАНИЕ АЛКЕНОВ

Алкоксимеркурирование алкенов по существу аналогично оксимеркурированию (гл. 5, ч. 1), единственное различие состоит в том, что роль «внешнего» нуклеофильного агента выполняет спирт, который используется в качестве растворителя. Для получения эфиров, содержащих третичную или вторичную алкильную группу в качестве электрофильного агента, целесообразно использовать трифторацетат ртути:

$$CH_3(CH_2)_5{-}CH{=}CH_2 \xrightarrow[\text{2) } NaBH_4\text{; этанол}]{\text{1) } Hg(OAc)_2\text{; этанол}}$$

$$\longrightarrow CH_3(CH_2)_5\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HOCH_2CH_3.\quad (92\%)$$

Последующее демеркурирование осуществляется с помощью боргидрида натрия. Суммарный результат соответствует присоединению спирта по двойной связи алкена в соответствии с правилом Марковникова:

$$\text{циклогексен} \xrightarrow[\text{2) } NaBH_4]{\text{1) } (CF_3COO)_2Hg\text{; } (CH_3)_2CHOH}$$

$$\longrightarrow C_6H_{11}{-}O{-}\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{C}}H{-}CH_3,\quad (98\%)$$

$$C_6H_5CH{=}CH_2 \xrightarrow[\text{2) } NaBH_4]{\text{1) } (CF_3COO)_2Hg\text{; } (CH_3)COH}$$

$$\longrightarrow C_6H_5\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}H{-}OC(CH_3)_3.\quad (93\%)$$

Механизм реакции полностью аналогичен механизму оксимеркурирования алкенов (гл. 5, ч. 1).

11.3.2.в. СИНТЕЗ ПРОСТЫХ ЭФИРОВ ПО А.ВИЛЬЯМСОНУ

Эта реакция рассматривалась ранее в этой же главе:

$$RX + R^1\overset{\ominus\oplus}{OM} \longrightarrow ROR^1 + MX.$$

Так можно получать как симметричные, так и несимметричные эфиры. Механизм реакции и область ее применения обсуждались ранее. Эта старая реакция неожиданно обрела второе рождение после открытия нового класса простых эфиров, так называемых краун-полиэфиров*. Краун-полиэфирами называют макроциклические полиэфиры, содержащие несколько атомов кислорода в цикле. Все краун-полиэфиры характеризуются регулярной структурой, где каждые два атома кислорода в цикле связаны посредством двух метиленовых звеньев, т.е. формально краун-полиэфиры можно рассматривать как продукты циклоолигомеризации окиси этилена. В названиях краун-полиэфиров первая цифра указывает на размер цикла, а вторая определяет число атомов кислорода в цикле.

12-краун-4 15-краун-5 18-краун-6 24-краун-8

Первый краун-полиэфир дибензо-18-краун-6 был получен К.Педерсеном в 1967 г. с помощью реакции Вильямсона между динатриевой солью пирокатехина и бис(2-хлорэтиловым) эфиром:

$$C_6H_4(ONa)_2 + 2\,ClCH_2CH_2OCH_2CH_2Cl + C_6H_4(ONa)_2 \xrightarrow{C_4H_9OH-H_2O;\ 100^\circ C}$$

$$\longrightarrow C_6H_4(O{-}CH_2CH_2{-}O{-}CH_2CH_2{-}O)_2C_6H_4 \quad (45\%)$$

---

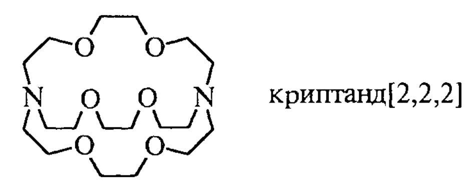
*Crown (англ.) — корона.

Другие краун-полиэфиры также получают при конденсации дигалогенидов или дисульфонатов с дианионом диолов. Например, приведем синтез 18-краун-6 (Д.Крам) как наиболее важного из краун-полиэфиров и 24-краун-8-полиэфира. Выход циклических краун-полиэфиров очень сильно зависит от природы катиона основания:

Наиболее высокий выход 18-краун-6-полиэфира наблюдается при использовании алкоголятов калия, а для 12-краун-4 — алкоголятов лития. Выходы обоих краун-полиэфиров падают практически до нуля, если в качестве основания берется гидроксид тетраалкиламмония. Это указывает на то, что катион играет роль матрицы при образовании цикла, содержащего определенное число атомов кислорода. Размер цикла определяется координационным числом катиона щелочного металла. Координационное число K^+ по отношению к кислородсодержащим лигандам равно шести, поэтому катион калия наиболее эффективен при получении 18-краун-6-полиэфира с шестью атомами кислорода в цикле. Аналогично катион лития с координационным числом четыре способствует замыканию цикла, содержащего столько же атомов кислорода:

Влияние катиона на размер образующего цикла получило название матричного, или «темплатного», эффекта.

Краун-полиэфиры образуют стабильные комплексы с катионами непереходных и переходных металлов. Стабильность этих комплексов зависит от соответствия диаметра катиона размеру полости кольца, а также от координационного числа катиона металла. Катион лития с диаметром иона 1,20 Å образует стабильный комплекс с 12-краун-4-полиэфиром с диаметром полости кольца 1,2–1,5 Å; катион натрия ($d=1{,}9$ Å) дает наиболее стабильный комплекс с 15-краун-5 ($d=1{,}7-2{,}2$ Å), катион калия ($d=2{,}66$ Å) — с 18-краун-6 ($d=2{,}6-3{,}2$ Å). Катион цезия с $d=3{,}38$ Å образует прочный комплекс с 24-краун-8-полиэфиром с диаметром полости кольца порядка 4 Å. Комплексообразование краун-полиэфиров, их сернистых и азотных аналогов, а также полициклических краун-соединений — так называемых криптандов — с катионами металлов составляет интересный самостоятельный раздел современной аналитической химии:



11.3.3. СВОЙСТВА ПРОСТЫХ ЭФИРОВ

В химическом отношении простые эфиры характеризуются высокой инертностью по отношению ко многим реагентам, особенно основной природы. Они не расщепляются металлоорганическими соединениями, гидридами и амидами щелочных металлов, а также комплексными гидридами бора и алюминия. Простые эфиры практически незаменимы в качестве растворителей при получении магнийорганических и ряда других металлоорганических соединений (гл. 19, ч. 3), а также для реакций восстановления алюмогидридом лития и его производными. Сольватирующая способность эфиров как растворителей основана на их свойствах жестких оснований Льюиса. Такие жесткие основания, как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диметоксиэтан, диметиловый эфир диэтиленгликоля, диоксан и другие, образуют прочные комплексы с реактивами Гриньяра RMgX, литийорганическими соединениями, содержащими жесткие кислоты, — катионы магния или лития. Эфиры образуют очень прочные комплексы с жесткими кислотами Льюиса — BF_3, $AlBr_3$, AlR_3, $SbCl_5$, SbF_5, $SnCl_4$, $ZnCl_2$ и т.д. состава 1:1 или 1:2:

$$(C_2H_5)_2O + BF_3 \longrightarrow (C_2H_5)_2\overset{\oplus}{O} \longrightarrow \overset{\ominus}{B}F_3;$$

$$CH_3OCH_2CH_2OCH_3 + ZnCl_2 \longrightarrow \text{[}CH_3\overset{\oplus}{O}(CH_2CH_2)\overset{\oplus}{O}CH_3 \rightarrow \overset{2\ominus}{Zn}Cl_2\text{]}.$$

Как основания Льюиса простые эфиры образуют комплексы с галогенами, в которых эфир играет роль донора, а галоген — акцептора. Раствор йода в эфире окрашен в коричневый цвет в отличие от фиолетовой окраски йода в растворе в алканах $\overset{\delta-}{I{-}I} \ldots \overset{\delta+}{O}R_2$. Сдвиг максимума поглощения при комплексообразовании позволяет оценить прочность комплекса. Кроме того, в ультрафиолетовой области появляется новая полоса поглощения, называемая полосой переноса заряда. Такие комплексы получили название *комплексов с переносом заряда* (КПЗ). Эфиры образуют соли триалкилоксония при взаимодействии с очень сильными алкилирующими агентами:

$$R_2O + R^1F \xrightarrow{SbF_5} \left[R_2O{-}R^1\right]^{\oplus} SbF_5^{\ominus}.$$

Методы получения солей триалкилоксония были разработаны Г.Меервейном в 1937–1940 гг. Триэтилоксонийборфторид легко получается при взаимодействии эфирата трехфтористого бора с эпихлоргидрином в абсолютном эфире:

$$3\underset{\diagdown O \diagup}{CH_2{-}CH}{-}CH_2Cl + 4(C_2H_5)_2O \longrightarrow BF_3 + 2(C_2H_5)_2O \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{\text{эфир; 36 °C}} \underset{(90\%)}{3(C_2H_5)_3\overset{\oplus}{O}\overset{\ominus}{B}F_4} + (ClCH_2\underset{CH_2OC_2H_5}{CH}{-}O{-})_3B.$$

В настоящее время соли триалкилоксония получают при взаимодействии простых эфиров с алкилтрифлатами или алкилфторсульфонатами. Катион триалкилоксония — сильнейший алкилирующий агент почти для любого, даже слабого нуклеофильного агента:

$$R_2O + CF_3SO_3R \xrightarrow[CHCl_3]{} R_3\overset{\oplus}{O}SO_3CF_3^{\ominus}$$

$$R_2O + FSO_3R \longrightarrow R_3\overset{\oplus}{O}OSO_2F^{\ominus}$$

$$RC{\equiv}N\colon + (C_2H_5)_3\overset{\oplus}{O}\ BF_4^{\ominus} \xrightarrow[CH_2Cl_2]{} RC{\equiv}\overset{\oplus}{N}{-}C_2H_5BF_4^{\ominus}$$

$$ROH + (C_2H_5)_3\overset{\oplus}{O}BF_4^{\ominus} \longrightarrow ROC_2H_5$$

$$R_2S \longrightarrow O + (C_2H_5)_3\overset{\oplus}{O}BF_4^{\ominus} \longrightarrow R_2\overset{\oplus}{S}{-}OC_2H_5BF_4^{\ominus}$$

$$(R^1)(\overset{\ominus}{O}\ \overset{\oplus}{M})C{=}C(R^2)(R^3) \xrightarrow{(C_2H_5)_3\overset{\oplus}{O}BF_4^{\ominus}} R_1{-}C(OC_2H_5){=}C(R^2)(R^3)$$

На способности простых эфиров давать соли оксония основаны способы расщепления простых эфиров под действием бромистоводородной или йодистоводородной кислоты, а также тригалогенидов бора.

11.3.3.а. КИСЛОТНОЕ РАСЩЕПЛЕНИЕ ПРОСТЫХ ЭФИРОВ

Простые эфиры расщепляются при нагревании до 120–150 °C с концентрированными (48%) водными растворами HBr или HI. Эта реакция была открыта в 1861 г. А.М.Бутлеровым на примере расщепления 2-этоксипропановой кислоты под действием 48%-й йодистоводородной кислоты. В столь же жестких условиях расщепляются простые эфиры фенолов, например:

$$CH_3{-}\underset{\displaystyle OC_2H_5}{CH}{-}COOH + HI \xrightarrow{140\ ^\circ C} CH_3CH_2I + CH_3{-}\underset{\displaystyle OH}{CH}{-}COOH,$$

$$C_6H_5OCH_3 + HBr \xrightarrow{150\ ^\circ C} C_6H_5OH + CH_3Br.$$

Однако эфиры, содержащие третичную алкильную группу, расщепляются очень легко:

$$C_6H_{11}OC(CH_3)_3 + HBr \xrightarrow{H_2O;\ 10\ ^\circ C} C_6H_{11}OH + (CH_3)_3C{-}Br.$$

Кислотное расщепление простых эфиров следует рассматривать как типичный случай реакции нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода. В зависимости от природы ал-

кильных групп, связанных с кислородом, реализуется S_N2- или S_N1-механизм. Если эфир содержит первичные или вторичные алкильные группы, реализуется S_N2-механизм, в котором бромид- или йодид-ион атакует протонированную форму эфира по менее замещенному атому углерода:

$$I^{\ominus} + R^1\text{—}\overset{\oplus}{\underset{\substack{|\\H}}{O}}\text{—}R^2 \xrightarrow{S_N2} R^1I + R^2OH.$$

В том случае, когда эфир содержит первичную и вторичную алкильные группы, расщепление отличается высокой региоселективностью и, как правило, образуется только один из двух возможных спиртов (вторичный) и только первичный алкилгалогенид. Хлорид- и фторид-ионы в воде сильно сольватированы за счет водородных связей и обладают низкой нуклеофильностью, поэтому соляная и особенно плавиковая кислоты не пригодны для кислотного расщепления простых эфиров по S_N2-механизму.

Простые эфиры, содержащие третичную алкильную, бензильную или аллильную группу, реагируют по S_N1-механизму с образованием карбокатиона в качестве промежуточной частицы. Эти реакции идут в очень мягких условиях, а в качестве кислотного агента вместо HI и HBr можно использовать и трифторуксусную кислоту:

$$C_6H_{11}\text{—}OC(CH_3)_3 \xrightarrow{CF_3COOH;\ 0\ ^\circ C} C_6H_{11}\text{—}OH + (CH_3)_2C{=}CH_2.$$
$$(90\%)$$

Расщепление эфиров с первичными и вторичными алкильными группами с помощью HI и HBr осуществляется в очень жестких условиях. В препаративном отношении гораздо более удобными реагентами для этой цели являются BCl_3 или BBr_3. В этом случае расщепление идет уже при −20 °C. Это необходимо при наличии других функциональных групп или тогда, когда возможна изомеризация углеродного скелета:

$$CH_3CH_2CH_2OC_6H_5 \xrightarrow[2)\ NaOH;\ H_2O]{1)\ BCl_3;\ -10\ ^\circ C;\ CH_2Cl_2} \underset{(75\%)}{C_6H_5OH} + CH_3CH_2CH_2Cl,$$

$$CH_3(CH_2)_3\text{—}O\text{—}(CH_2)_3CH_3 \xrightarrow[2)\ NaOH;\ H_2O]{1)\ BBr_3;\ \text{пентан};\ 0\text{–}20\ ^\circ C}$$

$$\longrightarrow \underset{(77\%)}{CH_3(CH_2)_3Br} + CH_3(CH_2)_2CH_2OH.$$

11.3.3.6. РАДИКАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ПРОСТЫХ ЭФИРОВ

Подобно алканам, простые эфиры вступают в реакцию радикального галогенирования, однако галогенирование эфиров отличается высокой региоселективностью и осуществляется в α-положение по отношению к атому кислорода. Столь высокая региоселективность галогенирования объясняется относительной стабильностью радикала $CH_3-\dot{C}H-\ddot{O}-R$, где неспаренный электрон на 2*p*-орбитали перекрывается с неподеленной парой 2*p*-электронов атома кислорода.

$$CH_3CH_2OCH_2CH_3 + Cl_2 \xrightarrow[-20\ ^\circ C]{h\nu;} CH_3\underset{\substack{|\\Cl}}{C}H-O-CH_2CH_3 + HCl,$$

$$CH_3\underset{\substack{|\\Cl}}{C}H-O-CH_2CH_3 + Cl_2 \xrightarrow[-20\ ^\circ C]{h\nu;} CH_3-\underset{\substack{|\\Cl}}{C}H-O-\underset{\substack{|\\Cl}}{C}H-CH_3 + HCl.$$

Атом галогена в α-галогензамещенных эфирах легко замещается под действием разнообразных нуклеофильных агентов. Скорость реакции с α-галогензамещенными эфирами в 10^3-10^6 раз выше по сравнению с соответствующими алкилгалогенидами:

$$CH_3OCH_2Cl + KCN \xrightarrow[\text{ДМСО}]{} CH_3OCH_2CN + KCl.$$

Простые эфиры проявляют повышенную склонность к аутоокислению в присутствии кислорода с образованием гидроперекисей. Эта реакция, несомненно, протекает по цепному радикальному механизму. Аутоокисление начинается с образования радикала простого эфира, эффективным катализатором аутоокисления может быть любой источник свободных радикалов. Аутоокисление эфиров представляет большую потенциальную опасность при работе с эфирами в качестве растворителей, поскольку гидропероксиды, накапливающиеся в остатке при перегонке, могут детонировать при слабом перегреве.

Зарождение цепи:

$$X\cdot + RCH_2-OCH_2R \longrightarrow R\dot{C}H-OCH_2R.$$

Развитие цепи:

$$R\underset{\bullet}{C}H-OCH_2R + \dot{O}-\dot{O} \longrightarrow R\underset{\substack{|\\O-O\cdot}}{C}H-OCH_2R,$$

$$\underset{\substack{|\\ O-O\cdot}}{RCH}-OCH_2R + RCH_2OCH_2R \longrightarrow$$

$$\longrightarrow \underset{\substack{|\\ O-OH}}{RCH}-OCH_2R + R\dot{C}H-OCH_2R \text{ и т.д.}$$

Поэтому гидропероксиды должны быть тщательно удалены из любого простого эфира до перегонки с помощью восстановителей — солей железа (II) или олова (II).

11.3.4. ОКСИРАНЫ (ЭПОКСИДЫ)

Оксиранами (старое название эпоксиды) называют трехчленные циклические соединения, содержащие один атом кислорода в цикле. Оксираны относятся к числу соединений, обладающих высокой реакционной способностью, которая проявляется в реакциях раскрытия трехчленного цикла под действием самых разнообразных нуклеофильных реагентов. Эти свойства оксиранов резко отличают их от других циклических простых эфиров, таких, как тетрагидрофуран или тетрагидропиран, стабильных по отношению к большинству нуклеофильных агентов.

11.3.4.а. ПОЛУЧЕНИЕ ОКСИРАНОВ

Из двух общих методов синтеза эпоксидов один уже был приведен в гл. 5 (ч. 1). Алкены окисляются перкислотами в неполярной среде с образованием эпоксидов. Механизм и область применения этой реакции подробно рассмотрены в главе 5. Здесь будут приведены только два примера. Другой общий способ получения эпоксидов заключается в дегидрогалогенировании галогенгидринов под действием основания:

$$(CH_3)HC{=}CH(COOC_2H_5) + C_6H_5CO_3H \xrightarrow{ClCH_2CH_2Cl}$$

$$\longrightarrow (CH_3)HC\underset{O}{-}CH(COOC_2H_5) \quad (70\ \%)$$

$$CH_3(CH_2)_5CH{=}CH_2 + m\text{-}ClC_6H_4CO_3H \xrightarrow{C_6H_6;\ 25\ ^\circ C} CH_3(CH_2)_5\underset{\diagdown O \diagup}{CH{-}CH_2}\quad (81\%)$$

$$\text{циклогексен} + m\text{-}ClC_6H_4CO_3H \xrightarrow{CH_2Cl_2} \text{эпоксициклогексан}\quad (78\%)$$

В сущности, этот процесс представляет собой внутримолекулярный синтез эфиров по Вильямсону, где алкоголят-ион играет роль нуклеофильного агента, а галоген — уходящей группы. Исходные галогенгидрины получают при взаимодействии N-бромсукцинимида или N-хлорсукцинимида с алкенами в бинарной системе ДМСО — вода или другого органического растворителя с водой. Стереохимические требования, налагаемые на превращение галогенгидрина в эпоксид, легко проследить на примере реакции *цис-* и *транс-*2-хлорциклогексанолов с основаниями. Эпоксид получается только из *транс-*изомера. Для того чтобы в соответствии со стереохимическими требованиями для S_N2-механизма произошла атака с тыла, необходима *анти-*диаксиальная геометрия хлоргидрина, а ею обладает только *транс-*изомер:

$$\xrightarrow[H_2O]{NaOH} \quad \xrightarrow{S_N2} \quad (73\%)$$

Галогенгидринный метод создания оксиранового цикла был использован для получения исключительно своеобразного соединения — *син*-бензолтриоксида, характеризующегося довольно высокой стабильностью:

$$\xrightarrow[H_2O,\ 0\text{–}5\ ^\circ C]{KMnO_4} \quad \xrightarrow[CH_3OH]{KOH}$$

Простейший и наиболее важный из оксиранов — окись этилена — получается в промышленности каталитическим окислением этилена:

$$CH_2{=}CH_2 + O_2 \xrightarrow[250\text{–}330\ ^\circ C]{Ag/Al_2O_3} \underset{\diagdown O \diagup}{CH_2{-}CH_2} \quad (75\%).$$

11.3.4.6. СВОЙСТВА ОКСИРАНОВ

В отличие от обычных простых эфиров для оксиранов характерны реакции расщепления напряженного трехчленного цикла под действием самых разнообразных нуклеофильных агентов: гидроксид- и алкоксид-ионов, аминов, реактивов Гриньяра, гидрид-иона, диалкилкупратов и др. Раскрытие трехчленного цикла под действием этих нуклеофильных агентов происходит по S_N2-механизму строго стереоспецифично с обращением конфигурации. Это можно проиллюстрировать на примере раскрытия оксиранового кольца циклогексеноксида под действием гидроксид-иона с образованием исключительно *транс*-изомера 2-оксициклогексанола. Стереохимические отношения в ряду превращений алкен → эпоксид → 1,2-диол приведены в гл. 5 (ч. 1).

$$\xrightarrow[H_2O]{OH^{\ominus},\ S_N2} \quad а) \rightarrow \xrightarrow{H_2O} \qquad б) \rightarrow \xrightarrow{H_2O}$$

(70%; энантиомеры)

Направление раскрытия оксиранового цикла полностью соответствует требованиям, характерным для процессов бимолекулярного нуклеофильного замещения. При наличии в оксирановом цикле алкильного или арильного заместителя атака нуклеофильного агента направляется преимущественно по незамещенному, пространственно более доступному атому углерода:

$$\underset{\text{(O-мостик)}}{CH_2-CH}-\underset{\displaystyle CH_3}{CH}-CH_3 \xrightarrow[CH_3CH_2OH]{CH_3CH_2ONa} \underset{\displaystyle OCH_2CH_3}{CH_2}-\overset{\displaystyle O^{\ominus}}{CH}-\overset{\displaystyle CH_3}{CH}-CH_3 \xrightarrow{H_3O^{\oplus}}$$

$$\longrightarrow \underset{\displaystyle OCH_2CH_3}{CH_2}CH(OH)\overset{\displaystyle CH_3}{C}HCH_3$$

$$\text{H(C}_6\text{H}_5\text{)C—CH}_2\text{(O-мостик)} \xrightarrow[CH_3OH]{\overset{\ominus\,\oplus}{CH_3ONa}} C_6H_5-\underset{\displaystyle OH}{CH}-CH_2OCH_3 \quad (85\%)$$

Механизм гидролиза и алкоголиза оксиранов может полностью измениться при проведении реакции в кислой среде или в присутствии электрофильного катализатора. В быстрой и обратимой первой стадии происходит протонирование оксирана по атому кислорода с образованием оксониевого катиона. Во второй, медленной, стадии протонированная форма подвергается нуклеофильной атаке водой, спиртом или галогенид-ионом. Протонирование оксирана резко ускоряет раскрытие кольца при взаимодействии с нуклеофильным агентом по S_N2-механизму:

$$\underset{\diagdown\,O\,\diagup}{CH_2-CH_2} + H^{\oplus} \rightleftharpoons \underset{\underset{\displaystyle H}{\overset{\oplus}{O}}}{CH_2-CH_2} \xrightarrow{:X} HO-CH_2CH_2-X$$

В зависимости от строения оксирана механизм расщепления трехчленного цикла может изменяться от S_N2 до S_N1. Если в результате раскрытия цикла образуется относительно устойчивый третичный карбокатион, катализируемый кислотой сольволиз оксирана протекает по S_N1-механизму:

$$\underset{R}{\overset{R}{\diagdown}}\!\!\!\!\!\!\overset{}{C}\underset{O}{\diagdown\!\!\diagup}CH_2 \underset{}{\overset{H^{\oplus}\ \text{быстро}}{\rightleftarrows}} \underset{R}{\overset{R}{\diagdown}}\!\!\!\!\!\!C\underset{\underset{H}{|}}{\overset{}{O^{\oplus}}}CH_2 \xrightarrow{\text{медленно}}$$

$$\longrightarrow \left[\overset{R}{\underset{R}{\diagdown}}\!\!\overset{\oplus}{C}-CH_2OH \right] \xrightarrow{CH_3OH} \overset{R}{\underset{R}{\diagdown}}\!\!\!\!C(OCH_3)-CH_2OH + H^{\oplus}$$

Направление раскрытия оксирана при S_N1-механизме полностью противоположно тому, которое наблюдается при S_N2-механизме. Если реализуется S_N1-механизм, нуклеофильная атака направляется по наиболее замещенному атому углерода. При конкуренции S_N2- и S_N1-механизмов раскрытие цикла не отличается высокой региоселективностью и приводит к образованию смеси двух изомерных продуктов сольволитического расщепления оксирана.

Взаимодействие оксиранов с магнийорганическими соединениями следует рассматривать как бимолекулярное нуклеофильное замещение у насыщенного атома углерода оксирана под действием карбаниона металлорганического соединения. Раскрытию цикла способствует образование координационного донорно-акцепторного комплекса между атомами кислорода и магния, которое можно рассматривать как электрофильный катализ в реакции нуклеофильного замещения:

$$\overset{R^1}{\underset{H}{\diagdown}}\!\!\!\!C\underset{O}{\diagdown\!\!\diagup}CH_2 + R^2MgBr \xrightarrow{\text{эфир}} \overset{R^1}{\underset{BrMgO}{\diagdown}}\!\!\!\!CH-CH_2R^2 \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[NH_4Cl]{H_2O} R^1\underset{OH}{\underset{|}{C}}H-CH_2R^2.$$

Как следует из приведенного уравнения, продуктами этой реакции являются спирты. Оксирановый цикл размыкается также под действием диалкилкупратов, причем замещение происходит при наименее замещенном атоме углерода:

$$CH_3(CH_2)_3\underset{O}{CH\diagdown\!\!\diagup CH_2} \xrightarrow[2)\ H_2O]{1)\ (CH_3)_2CuLi;\ \text{эфир}} CH_3(CH_2)_3\underset{\underset{OH}{|}}{C}H-CH_2CH_3.$$

$$(98\%)$$

Восстановление оксиранов с помощью алюмогидрида лития, как и следовало ожидать для S_N2-механизма, приводит к раскрытию цикла при наименее замещенном атоме углерода с образованием наиболее замещенного спирта:

$$\text{1-метил-1,2-эпоксициклогексан} \xrightarrow[\text{2) } H_2O]{\text{1) } LiAlH_4\text{; ТГФ; 0 °C}} \text{1-метилциклогексанол} \quad (83\%)$$

$$CH_3(CH_3CH_2)C\overset{O}{—}C(H)CH_3 \xrightarrow[\text{2) } H_2O\text{; 0 °C}]{\text{1) } LiAlD_4\text{; эфир; 0 °C}} CH_3—C(HO)(CH_2CH_3)—C(H)(D)—CH_3 \quad (74\%)$$

Наименее замещенный спирт получается при восстановлении несимметричных оксиранов дибораном:

$$(CH_3)_2C\overset{O}{—}C(H)CH_3 \xrightarrow[\text{2) } H_2O]{\text{1) } BH_3\text{; эфир}} (CH_3)_2CH—\underset{OH}{CH}—CH_3.$$

Оксирановый цикл расщепляется также при помощи каталитического гидрогенолиза. Наиболее эффективным катализатором гидрогенолиза в нейтральной среде является палладий на угле, при гидрогенолизе в этих условиях получается наиболее замещенный спирт. Однако при гидрогенолизе в нейтральной среде в присутствии никеля Ренея как катализатора преобладает наименее замещенный спирт:

$$\underset{\diagdown O \diagup}{CH_2—CH}(CH_2)_8COOC_2H_5 + H_2 \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[\text{этанол; 1 атм}]{Pd/C} CH_3\underset{OH}{CH}—(CH_2)_8COOC_2H_5. \quad (80\ \%)$$

Таким образом, каталитический гидрогенолиз оксиранов не отличается требуемой региоселективностью:

$$H_2 + \underset{\diagdown O \diagup}{CH_2—CH}—(CH_2)_7CH_3 \xrightarrow[150\text{ °C; 70 атм}]{Ni} HO(CH_2)_9CH_3 \ (85\ \%).$$

Оксираны иногда применяются в оригинальном способе превращения одного геометрического изомера алкена в другой стереомер. Это взаимопревращение *E*- и *Z*-изомеров алкенов осно-

вано на реакции дезоксигенирования (отщепления кислорода) оксиранов в алкены под действием третичных фосфинов, например трифенилфосфина. Оксирановый цикл раскрывается в результате нуклеофильной атаки трифенилфосфином с образованием бетаина. При вращении вокруг простой углерод-углеродной связи в бетаине и последующем *син*-элиминировании трифенилфосфиноксида образуется алкен, конфигурация которого противоположна конфигурации исходного оксирана:

$$R^1R^2\overset{O}{C{-}C}R^4R^3 \xrightarrow[S_N2]{(C_6H_5)_3P} R^1R^2C(P^{\oplus}(C_6H_5)_3){-}C(O^{\ominus})R^4R^3 \xrightarrow{\text{вращение}}$$

$$R^1R^2C(P^{\oplus}(C_6H_5)_3) - C(R^3)(R^4)O^{\ominus} \xrightarrow{\text{элиминирование}} R^1R^2C{=}CR^3R^4 + (C_6H_5)_3P{=}O.$$

Исходный оксиран получается при стереоспецифическом эпоксидировании алкена с помощью перкислот. Поэтому приведенная ниже последовательность превращений дает в итоге изменение конфигурации алкена:

$$R^1R^2C{=}CR^4R^3 \xrightarrow{м\text{-}ClC_6H_4CO_3H} R^1R^2\overset{O}{C{-}C}R^4R^3 \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{(C_6H_5)_3P;\ t} R^1R^2C{=}CR^3R^4$$

Простейший из оксиранов — окись этилена — широко используется в промышленности для получения этиленгликоля, диэтиленгликоля, триэтиленгликоля, их моно- и диалкиловых эфиров. Этиленгликоль получается при кислотно-катализируемом гидролизе окиси этилена:

$$\overset{O}{CH_2{-}CH_2} + HOH \xrightarrow[H_2O;\ 70\ ^\circ C]{1\%\text{-я } H_2SO_4} \underset{(90\%)}{HOCH_2CH_2OH}.$$

Аналогично из окиси этилена и этиленгликоля получается диэтиленгликоль, а из окиси этилена и диэтиленгликоля — триэтиленгликоль:

$$\underset{\text{(эпоксид, O)}}{CH_2{-}CH_2} + HOCH_2CH_2OH \xrightarrow{H^{\oplus}} HOCH_2CH_2{-}O{-}CH_2CH_2OH.$$

Полимеризация окиси этилена в присутствии сильного основания приводит к образованию полиэтиленгликолей с молярной массой от нескольких сотен до ста тысяч в зависимости от условий полимеризации:

$$HO^{\ominus} + \underset{\diagdown O \diagup}{CH_2{-}CH_2} \longrightarrow HOCH_2CH_2O^{\ominus} \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[\underset{\diagdown O \diagup}{CH_2{-}CH_2}]{} HOCH_2CH_2{-}O{-}CH_2CH_2O^{\ominus} \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{n\ \underset{\diagdown O \diagup}{CH_2{-}CH_2}} HO{-}(CH_2CH_2O)_{n+2}H.$$

Поскольку этиленгликоль и другие диолы содержат две функциональные группы OH, полимер растет с обоих концов. Полиэтиленгликоль, имеющий торговое название «карбовакс», или «твин», находит широкое применение в качестве смазочных масел, пластификаторов, парфюмерных мазей и в газо-жидкостной хроматографии.

Моноалкиловые и диалкиловые эфиры этиленгликоля, диэтиленгликоля используются в качестве растворителей. Моноалкиловые эфиры этиленгликоля (целлозольвы) получаются в результате взаимодействия алкоголятов с окисью этилена. Моноалкиловые эфиры диэтиленгликоля (карбитолы) получаются в реакции целлозольва с эквивалентным количеством окиси этилена:

$$CH_3ONa + \underset{\diagdown O \diagup}{CH_2{-}CH_2} \xrightarrow{CH_3OH} CH_3OCH_2CH_2OH \text{ (метилцеллозольв).}$$

Наиболее важными растворителями, производными гликолей, являются диметиловые эфиры этиленгликоля (моноглим, диметоксиэтан), диметиловый эфир диэтиленгликоля (диглим), диметиловый эфир тетраэтиленгликоля (тетраглим). Все эти апротонные малополярные растворители обладают превосходной сольватирующей способностью по отношению к катионам щелочных и щелочноземельных металлов и чрезвычайно широко использут-

ся в реакциях гидроборирования, реакциях металлорганических соединений и в других самых разнообразных превращениях в органической химии. Диметиловые эфиры моно-, ди- и тетраэтиленгликолей получают метилированием их монометиловых эфиров диметилсульфатом в щелочной среде:

$$(CH_3O)_2SO_2 + HOCH_2CH_2{-}O{-}CH_2CH_2OCH_3 \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[H_2O]{NaOH} \underset{\text{диглим}}{CH_3OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3}.$$

11.4. ТИОЛЫ И СУЛЬФИДЫ

Тиолы RSH и сульфиды R^1SR^2 следует рассматривать как производные спиртов и эфиров. Тиолы в номенклатуре ИЮПАК имеют окончание тиол:

$$\underset{\text{2-метил-1-бутантиол}}{CH_3CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2SH} \qquad \underset{\text{3-пентантиол}}{CH_3CH_2\overset{\displaystyle SH}{\overset{|}{C}}HCH_2CH_3}$$

$$\underset{\text{циклогексантиол}}{C_6H_{11}{-}SH} \qquad \underset{\text{1-пропантиол}}{CH_3CH_2CH_2SH}$$

Старинное название сернистых аналогов спиртов — меркаптаны и SH-группы как меркапто- теперь редко употребляется.

Сульфиды называют аналогично простым эфирам. В соответствии с общей номенклатурой перед словом сульфид дается название двух алкильных или арильных групп, например:

$$\underset{\text{дифенилсульфид}}{C_6H_5SC_6H_5} \qquad \underset{\text{метилпропилсульфид}}{CH_3{-}S{-}CH_2CH_2CH_3}$$

$$\underset{\text{гептил-(1,1-диметил)этилсульфид}}{CH_3{-}\overset{\displaystyle CH_3}{\underset{\displaystyle CH_3}{C}}{-}S{-}(CH_2)_6CH_3}$$

По номенклатуре ИЮПАК сульфиды называются алкилтиоалканами. Префикс алкилтио-(RS) подобен префиксу алкокси-

в названии простых эфиров. Как и у простых эфиров, бóльшая из алкильных групп дает название главной цепи алкана:

$$CH_3{-}S{-}CH_2{-}CH_2{-}\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}H{-}CH_2{-}CH_3$$

3-метил-(1-метилтио)пентан

$$CH_3{-}\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}H{-}S{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_3$$

1-(изопропилтио)пентан

Номенклатура ИЮПАК для сульфидов применяется только для соединений сложной структуры, в более простых случаях пользуются общей номенклатурой, где их называют диалкил(арил)сульфидами. Ниже приведено строение простейшего из тиолов — метантиола:

$$H_3C{-}S{-}H$$

Длина связи, Å		Валентный угол, град	
C—H	1,10	H—C—H	110
C—S	1,82	H—C—S	108
S—H	1,33	C—S—H	100

По строению метантиол напоминает метанол, но связь C—S значительно длиннее связи C—O. Барьер вращения вокруг связи C—S такой же, как и для связи C—O, и составляет 1,1 ккал/моль. Тиолы проявляют свойства более сильных кислот, чем спирты, подобно тому как H_2S ($pK_a = 7,05$) диссоциирован сильнее, чем вода. Для тиолов pK_a изменяется в интервале 9,5—11, т.е. гидроксид-ион превращает тиолы нацело в тиолат-ион:

$$\underset{pK_a=10,6}{C_2H_5SH} + OH^{\ominus} \rightleftarrows C_2H_5S^{\ominus} + \underset{pK_a=15,7.}{H_2O;}$$

Связь S—H значительно менее полярна, чем связь O—H, и тиолы связаны между собой очень слабой межмолекулярной водородной связью в отличие от спиртов. Это проявляется в более низкой температуре кипения тиолов. Так, например, этантиол кипит при 37 °C, тогда как этанол — при 78 °C.

Наиболее важным физическим свойством тиолов является отвратительный запах. Человеческий нос распознает запах тиола

в концентрации 10^{-7}—10^{-8} моль/л (т.е. 1 мл тиола в 50 миллионах литров воздуха), не доступной для многих спектральных и хроматографических методов. Тиолы в очень низкой концентрации вводят в природный газ для того, чтобы по их запаху можно было определить утечки газа в помещении. Известный своим противным запахом хорек скунс выделяет два простых тиола: 3-метил-1-бутантиол и 2-бутен-1-тиол.

11.4.1. ПОЛУЧЕНИЕ ТИОЛОВ

Самый старый метод получения тиолов основан на реакции бимолекулярного нуклеофильного замещения галогенид-иона в первичных и вторичных алкилгалогенидах под действием гидросульфид-иона:

$$NaSH + RBr \xrightarrow[\text{этанол}]{} RSH + NaBr,$$

$$CH_3(CH_2)_{14}CH_2Br + NaSH \xrightarrow[\text{этанол, 20 °C}]{} \underset{(60\ \%)}{CH_3(CH_2)_{14}CH_2SH} + NaBr.$$

Выходы тиолов, полученных этим способом, часто бывают невысоки, поскольку тиолят-ионы очень легко подвергаются дальнейшему алкилированию, приводящему к образованию симметричных диалкилсульфидов R_2S. Для того чтобы свести к возможному минимуму эту последующую реакцию, необходимо использовать большой избыток свежеприготовленного гидросульфида натрия.

Современный метод синтеза тиолов заключается во взаимодействии алкилгалогенидов или алкилсульфонатов с тиомочевиной. Тиомочевина в этой реакции играет роль сернистого нуклеофила, и алкилирование осуществляется исключительно по атому серы тиомочевины с образованием S-алкилтиурониевой соли. Расщепление S-алкилтиурониевой соли под действием щелочи приводит к тиолу:

$$C_6H_{13}Br + \underset{\text{тиомочевина}}{S{=}C(NH_2)_2} \xrightarrow[\text{этанол, 78 °C}]{} C_6H_{13}S{-}C(NH_2){=}\overset{\oplus}{N}H_2\ Br^{\ominus}\quad (90\%)$$

$$C_6H_{13}S{-}C(NH_2){=}\overset{\oplus}{N}H_2\ Br^{\ominus} \xrightarrow[\text{2) HCl; } H_2O]{\text{1) NaOH; } H_2O}$$

$$\longrightarrow \underset{(83\%)}{C_6H_{13}SH} + H_2N{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}{-}NH_2 + NaBr$$

Другими разновидностями этого метода являются алкилирование тиоацетата калия или ксантогената калия с последующим щелочным гидролизом:

$$CH_3C(=O)S^{\ominus}K^{\oplus} + RX \longrightarrow CH_3C(=O)SR \xrightarrow[20\ ^\circ C;\ HOH]{NaOH} RSNa +$$

$$+ CH_3COONa \xrightarrow[H_2O]{HCl} RSH + CH_3COOH,$$

$$\underset{\text{ксантогенат калия}}{CH_3CH_2{-}O{-}C(=S)SK} + RX \longrightarrow CH_3CH_2{-}O{-}C(=S)SR \xrightarrow[2)\ HCl;\ H_2O]{1)\ NaOH} RSH.$$

11.4.2. СВОЙСТВА ТИОЛОВ

Некоторые из свойств тиолов по существу аналогичны свойствам спиртов. Анионы тиолов вступают в реакцию Вильямсона, приводящую к получению тиоэфиров (сульфидов):

$$R^1S^{\ominus} + R^2X \xrightarrow{S_N2} R^1SR^2 + X^{\ominus}.$$

Тиолят-ионы являются более сильными нуклеофильными агентами, чем алкоголят-ионы, и скорость образования тиоэфиров в 10^3—10^4 раза превышает скорость реакции для их кислородных аналогов. Это позволяет осуществлять реакцию в мягких условиях. Метод межфазного катализа исключительно эффективен для синтеза сульфидов:

$$CH_3(CH_2)_3\overset{\ominus}{S}\ \overset{\oplus}{Na} + CH_3I \xrightarrow[\text{этанол, 78 °C}]{} \underset{(71\%)}{CH_3(CH_2)_3SCH_3} + NaI$$

$$C_6H_5{-}S^{\ominus}Na^{\oplus} + CH_3\underset{Cl}{CH}{-}(CH_2)_5CH_3 \xrightarrow[H_2O\ -\ C_6H_6;\ 70\ ^\circ C]{\overset{\oplus}{N}(C_2H_5)_3CH_2C_6H_5Cl^{\ominus}}$$

$$\longrightarrow CH_3{-}\underset{S-C_6H_5}{CH}{-}(CH_2)_5CH_3\ (86\%),$$

$$CH_3(CH_2)_3S^{\ominus}Na^{\oplus} + CH_3-(CH_2)_6-CH_2Cl \xrightarrow[H_2O\ -\ C_6H_6,\ 70\ ^\circ C]{\overset{\oplus}{N}(C_8H_{17})_3CH_3Cl^{\ominus}}$$

$$\longrightarrow \underset{(90\ \%)}{CH_3(CH_2)_3-S-CH_2-(CH_2)_6-CH_3} + NaCl.$$

Сульфиды могут быть также получены в результате прямого взаимодействия сульфида натрия с двумя молями алкилирующего агента:

$$Cl(CH_2)_4Cl + Na_2S \xrightarrow[\text{ДМФА} - H_2O;\ 100\ ^\circ C]{} \underset{(73-78\ \%)}{\text{тетрагидротиофен (цикл с S)}} + 2NaCl$$

$$2CH_3(CH_2)_4CH_2Cl + Na_2S \xrightarrow[\text{или } \overset{\oplus}{N}(C_4H_9)_4Cl^{\ominus};\ H_2O\ -\ C_6H_6;\ 20\ ^\circ C]{\overset{\oplus}{P}C_{16}H_{33}(C_4H_9)_3Br^{\ominus}}$$

$$\longrightarrow \underset{(90\ \%)}{CH_3-(CH_2)_5-S-(CH_2)_5CH_3} + 2NaCl,$$

$$2(CH_3)_3CCH_2Br + Na_2S \xrightarrow[H_2O\ -\ \text{бензол};\ 20\ ^\circ C]{\overset{\oplus}{P}C_{16}H_{33}(C_4H_9)_3Br^{\ominus}}$$

$$\longrightarrow \underset{(81\ \%)}{(CH_3)_3CCH_2-S-CH_2C(CH_3)_3} + 2NaBr.$$

Высокая нуклеофильность атома серы в сульфидах открывает возможность для получения солей сульфония в результате алкилирования сульфидов:

$$(CH_3)_2S + CH_3I \xrightarrow[\text{ацетон};\ 20\ ^\circ C]{} (CH_3)_3\overset{\oplus}{S}I^{\ominus}.$$

Подобно своим кислородным аналогам, сульфониевые соли могут быть использованы в качестве алкилирующих агентов в реакциях бимолекулярного нуклеофильного замещения у атома углерода сульфониевой соли:

$$H\ddot{\underset{\cdot\cdot}{O}}:^{\ominus} + CH_3-\overset{\oplus}{S}(CH_3)_2 \xrightarrow{S_N2} CH_3OH + (CH_3)_2S.$$

Роль уходящей группы в этой реакции играет диметилсульфид, но, несмотря на наличие формального положительного заряда, $(CH_3)_2S$ является худшей уходящей группой по сравнению с OTs^-- и Br^--ионами.

Окисление тиолов резко отличается от окисления спиртов. В зависимости от природы окислителя продуктами окисления тиолов являются дисульфиды R–S–S–R, сульфиновые RSO_2H или сульфоновые RSO_3H кислоты. При действии таких окислителей, как йод, бром, пероксид водорода, MnO_2, тиолы окисляются до дисульфидов:

$$2RSH + I_2 \rightarrow \underset{\text{дисульфид}}{R{-}S{-}S{-}R} + 2HI,$$

$$2RSH + H_2O_2 \rightarrow R{-}S{-}S{-}R + 2H_2O.$$

Дисульфиды легко восстанавливаются обратно до тиолов цинком в уксусной кислоте или лучше всего раствором щелочного металла в жидком аммиаке:

$$RS{-}SR \xrightarrow[\text{2) } H_2O;\ NH_4Cl]{\text{1) Na; жидк. } NH_3,\ -33\ ^\circ C} 2RSH.$$

Перкислоты, например *мета*-хлорпербензойная кислота, в исключительно мягких условиях окисляют тиолы до сульфиновых кислот:

$$RSH + 3\text{-}Cl{-}C_6H_4{-}C(=O){-}O{-}O{-}H \xrightarrow{CH_2Cl_2,\ -30\ ^\circ C} \underset{\text{сульфиновая кислота}}{R{-}\overset{\oplus}{S}(O^{\ominus}){-}OH}$$

Сильные окислители — азотная кислота или перманганат калия — окисляют тиолы до сульфоновых кислот (продуктов исчерпывающего окисления органических соединений серы):

$$\text{4-}HS{-}C_5H_4N \xrightarrow[H_2O]{HNO_3,\ t^\circ} \text{4-}HO_3S{-}C_5H_4N\ (60\%)$$

$$RSH \xrightarrow[H_2O]{KMnO_4} RS(=O)_2{-}OH,$$

$$CH_3(CH_2)_{15}SH \xrightarrow[H_2O]{KMnO_4} \underset{(36\%)}{CH_3(CH_2)_{15}SO_3H}.$$

Сульфиды окисляются последовательно до сульфоксидов и далее до сульфонов:

$$R^1SR^2 \xrightarrow{[O]} R^1\overset{\oplus}{S}(-O^{\ominus})R \xrightarrow{[O]} R^1\overset{+2}{S}(O^{\ominus})_2R^2$$

сульфоксид сульфон

Среди огромного количества разнообразных окислителей наилучшие результаты для превращения сульфидов в сульфоксиды достигаются при использовании метапериодата натрия $NaIO_4$, *мета*-хлорпербензойной кислоты и *трет*-бутилгипохлорита. Среди них наиболее широко применяется 0,5 М водный раствор метапериодата натрия. Этот реагент обеспечивает очень высокую селективность окисления сульфидов до сульфоксидов практически без примеси сульфона и других побочных продуктов, если окисление проводится при 0 °С в бинарной системе вода — органический растворитель (метанол, диоксан, ацетонитрил):

$$CH_3(CH_2)_3SCH_3 \xrightarrow[H_2O;\ 0\ °C;\ 16\ ч;\ -CH_3OH]{NaIO_4} CH_3(CH_2)_3-\overset{\oplus}{S}(-O^{\ominus})-CH_3 + NaIO_3;$$

(96%)

$$C_6H_5SCH_3 \xrightarrow[H_2O;\ 0\ °C]{NaIO_4} C_6H_5-\overset{\oplus}{S}(-O^{\ominus})CH_3 + NaIO_3.$$

(99%)

$$\text{(бициклический сульфид)} \xrightarrow[CH_3OH-H_2O;\ 0\ °C]{NaIO_4} \text{(бициклический сульфоксид, } \overset{\oplus}{S}-O^{\ominus}) + NaIO_3.$$

(87%)

Механизм окисления сульфидов периодатом, по-видимому, аналогичен механизму расщепления 1,2-гликолей и включает циклический интермедиат:

$$RSR + IO_4^{\ominus} \longrightarrow R_2S(O)_2I(O^{\ominus})(=O) \xrightarrow{H_2O} R_2\overset{\oplus}{S}-\overset{\ominus}{O} + IO_3^{\ominus}.$$

Окисление сульфидов до сульфоксидов под действием *мета*-хлорпербензойной кислоты и *трет*-бутилгипохлорита можно проиллюстрировать следующими примерами:

$$\text{тетрагидротиофен} \xrightarrow[CH_2Cl_2]{3\text{-}ClC_6H_4CO_3H,\ 0\text{--}-20\ ^\circ C} \text{тетрагидротиофен-}S^{\oplus}\text{—}O^{\ominus}\ (96\%) + 3\text{-}ClC_6H_4COOH$$

$$R_2S + (CH_3)_3C{-}O{-}Cl \xrightarrow{CH_3OH} \left[R_2\overset{\oplus}{S}{-}OC(CH_3)_3\ Cl^{\ominus} \right] \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{CH_3OH} R_2\overset{\oplus}{S}{-}O^{\ominus} + HCl + (CH_3)_2C{=}CH_2.$$

Старый способ окисления сульфидов до сульфоксидов 30%-м водным пероксидом водорода в уксусной кислоте или ацетоне при 20 °С постепенно утрачивает свое значение в лабораторной практике, так как наряду с сульфоксидом, как правило, образуется некоторое количество сульфона:

$$C_6H_5CH_2SCH_3 + H_2O_2 \xrightarrow[1\ \text{сут}]{\text{ацетон}} \underset{(77\%)}{C_6H_5CH_2\overset{\oplus}{S}(O^{\ominus})CH_3} + \underset{(10\%)}{C_6H_5CH_2\overset{+2}{S}(O^{\ominus})_2CH_3}.$$

Окисление сульфидов до сульфонов осуществляется под действием более сильных окислителей ($KMnO_4$; HNO_3 и др.):

$$C_6H_5SC_6H_5 \xrightarrow[CH_3COOH,\ 70\ ^\circ C]{KMnO_4} C_6H_5\overset{+2}{S}(O^{\ominus})_2{-}C_6H_5 \quad (78\%).$$

Окисление сульфидов в жестких условиях при 90—100 °С с помощью избытка пероксида водорода или *трет*-бутилгидропероксида в уксусной кислоте представляет собой самый распространенный метод получения сульфонов:

$$CH_3(CH_2)_{15}{-}S{-}(CH_2)_{15}CH_3 + H_2O_2 \xrightarrow[CH_3COOH]{90\ ^\circ C}$$

$$\longrightarrow \underset{(98\%)}{CH_3(CH_2)_{15}{-}\overset{+2}{S}(O^{\ominus})_2{-}(CH_2)_{15}CH_3} + H_2O.$$

Сульфоксиды также окисляются до сульфонов при взаимодействии с H_2O_2 в уксусной кислоте или ацетоне, эта реакция катализируется оксидами ванадия (V_2O_5) и вольфрама (WO_3 и H_2WO_4):

$$C_6H_5CH_2-\overset{\oplus}{\underset{O^{\ominus}}{S}}-CH_3 + H_2O_2 \xrightarrow[CH_3COOH]{WO_3;\ 90\ ^\circ C} \underset{(84\%)}{C_6H_5CH_2}-\overset{O^{\ominus}}{\underset{O^{\ominus}}{S^{+2}}}-CH_3 + H_2O.$$

Сульфоксиды принадлежат к числу соединений с трехкоординированным атомом серы. Природа связи серы и кислорода в сульфоксидах в течение длительного времени была предметом дискуссий и острых споров. Для сульфоксидной группы обычно используют два обозначения: $S^+{-}O^-$, которое подчеркивает диполярную, донорно-акцепторную природу связи серы и кислорода, и S=O, которое указывает на $d_{\pi*}{-}p_\pi$-взаимодействие вакантной *d*-орбитали серы и неподеленной пары *p*-электронов кислорода. Длина связи серы и кислорода в сульфоксидах 1,47 Å формально согласуется с двойной связью, поскольку одинарная связь S—O имеет длину 1,69 Å. Однако уменьшение длины связи не может рассматриваться в качестве решающего аргумента образования двойной связи в результате $p_\pi{-}d_{\pi*}$-перекрывания за счет пустой *d*-орбитали серы. Атом серы как элемент III периода обладает высокой поляризуемостью, поэтому диполярная донорно-акцепторная связь $\overset{+}{S}{-}O^{\ominus}$ с положительным зарядом на сере должна быть значительно короче простой одинарной связи S—O. Величина дипольного момента как функция длины связи не позволяет сделать выбор между двумя этими структурами.

Данные квантово-химических расчетов также не дают однозначного ответа на вопрос о природе связи серы и кислорода в сульфоксидах и сульфонах, хотя современные расчеты отдают предпочтение структуре с диполярной донорно-акцепторной связью $S^{\oplus}{-}O^{\ominus}$, где дополнительное связывание осуществляется главным образом за счет электростатического взаимодействия серы и кислорода вследствие высокой поляризуемости атома серы.

Несимметричные сульфоксиды хиральны, и роль четвертого заместителя выполняет неподеленная пара электронов атома серы:

CH_3, $O^{\ominus}$, $CH_3CH_2CH_2$ при $S^{\oplus}$ — (*S*)-энантиомер

$O^{\ominus}$, CH_3, $CH_2CH_2CH_3$ при $S^{\oplus}$ — (*R*)-энантиомер

Разделение сульфоксидов на энантиомеры впервые было осуществлено Кенионом и Филлипсом в 1926 г. на примере *мета*-карбоксифенилметилсульфоксида $CH_3\overset{\oplus}{S}(O^{\ominus})\text{—}C_6H_4\text{—}COOH$-*м*. Правовращающий энантиомер *S*-аллил-*L*-цистеинсульфоксида (*S*-аллилсульфинилаланина) является тем соединением, которое определяет запах чеснока. Рацемизация энантиомеров диарилсульфоксидов и арилалкилсульфоксидов в растворе происходит при 150–200 °С, что соответствует энтальпии активации рацемизации $\Delta H^{\neq}$ порядка 35–40 ккал/моль (150–175 кДж/моль), т.е. эти энантиомеры весьма стабильны.

Сульфоксиды относятся к незаряженным амбидентным нуклеофилам. Термин «амбидентный нуклеофил» применяется для нейтральных соединений и анионов, содержащих два нуклеофильных центра. В сульфоксидах это атомы серы и кислорода. В соответствии с принципом ЖМКО (гл. 3, ч. 1), сера является мягким, а кислород — жестким нуклеофильным центром сульфоксидов. Мягкие электрофильные агенты, как это и предсказывает принцип ЖМКО, атакуют мягкий атом серы, а жесткие электрофилы — жесткий кислородный центр сульфоксида, например:

$$CH_3\text{—}\overset{\oplus\cdot\cdot}{\underset{\ominus O}{S}}\text{—}CH_3 + CH_3OTs \longrightarrow \left[CH_3\ddot{S}(OCH_3)(CH_3)\right]^{\oplus} OTs^{\ominus}$$

$$CH_3\text{—}\overset{\oplus\cdot\cdot}{\underset{O^{\ominus}}{S}}\text{—}CH_3 + CH_3I \longrightarrow \left[(CH_3)_3\overset{2+}{S}\text{—}O^{\ominus}\right] I^{\ominus}.$$

Амбидентный характер сульфоксидов проявляется и при образовании комплексов с катионами переходных и непереходных металлов. Мягкие катионы Pt^{2+}, Hg^{2+}, Ag^{1+}, Pd^{2+} и другие координируются по атому серы, жесткие катионы щелочных, щелочноземельных металлов, Al^{3+} и др. — по кислороду.

Сульфоксиды и сульфоны содержат сильные электроноакцепторные группы SO и SO_2. Эти группы за счет сильного $-I$-эффекта (см. гл. 2, ч. 1) вызывают поляризацию С–Н-связи при α-углеродном атоме, и водород в виде протона отщепляется при действии очень сильных оснований, таких, как гидрид натрия, *трет*-бутилат калия или бутиллитий:

$$CH_3\overset{\oplus}{S}(\to O^{\ominus})-CH_3 + NaH \xrightarrow[\text{ДМСО}]{60-70\ ^\circ C} Na^{\oplus}\overset{\ominus}{C}H_2-\overset{\oplus}{S}(O^{\ominus})-CH_3 + H_2$$

димсилнатрий

$$CH_3\overset{\oplus}{S}(O^{\ominus})CH_3 + (CH_3)_3COK \overset{70\ ^\circ C}{\rightleftharpoons} CH_3\overset{\oplus}{S}(O^{\ominus})-\overset{\ominus}{C}H_2 K^{\oplus} + (CH_3)_3COH$$

$$R^1CH_2\overset{\oplus}{S}(O^{\ominus})-R_2 + C_4H_9Li \xrightarrow[\text{ТГФ-гексан}]{0-(-20\ ^\circ C);} R^1\overset{\ominus}{C}H(Li^{\oplus})-S(O^{\ominus})-R^2 + C_4H_{10}$$

Универсальными реагентами для получения карбанионов сульфоксидов и сульфонов являются *н*-C_4H_9Li и (*изо*-$C_3H_7)_2NLi$, которые позволяют осуществить это превращение при −80 °С, когда сульфоксиды конфигурационно стабильны.

Карбанионы сульфоксидов и сульфонов проявляют свойства как сильного основания, так и мощного нуклеофильного агента, и это обстоятельство широко используется в современном органическом синтезе. Сульфинилкарбанионы легко взаимодействуют практически со всеми типами электрофильных реагентов, некоторые из наиболее важных превращений с участием сульфинилкарбанионов приведены ниже. Карбанионы сульфоксидов подвергаются алкилированию под действием первичных алкилгалогенидов, для вторичных и третичных RX преобладающим направлением оказывается элиминирование:

$$R^1CH_2\overset{\oplus}{S}(O^{\ominus})-R^2 \xrightarrow[\text{ТГФ-гексан; -78 °C}]{C_4H_9Li} R^1\overset{\ominus}{C}H\overset{\oplus}{S}(O^{\ominus})-R_2 \xrightarrow[\text{ТГФ-гексан; 0–(-20 °C)}]{RCH_2X} R^1CH(CH_2R)\overset{\oplus}{S}(O^{\ominus})-R^2 + X^{\ominus}.$$

Например:

$$C_6H_5CH_2\overset{\oplus}{S}(O^{\ominus})-CH_3 \xrightarrow[\text{2) } CH_3I;\ -20\ ^\circ C]{\text{1) } C_4H_9Li,\ \text{гексан – эфир; } -78\ ^\circ C} C_6H_5-CH(CH_3)-\overset{\oplus}{S}(O^{\ominus})-CH_3\ (88\%)$$

Трехчленное кольцо оксиранов раскрывается при взаимодействии с карбанионами сульфоксидов по S_N2-механизму с высокой региоселективностью с образованием γ-гидроксисульфоксидов:

$$(CH_3)_3C-\overset{\oplus}{S}(O^{\ominus})-CH_2R + \underset{O}{\triangle}-R^1 \xrightarrow[\text{ТГФ}]{0\ ^{\circ}C} (CH_3)_3C-\overset{\oplus}{S}(O^{\ominus})-\underset{R}{CH}-CH_2-\underset{O^{\ominus}}{CH}-R^1$$

(80–90%)

Наиболее важной в органическом синтезе является конденсация сульфинилкарбанионов со сложными эфирами, которая приводит к 1,3-кетосульфоксидам с очень высокими выходами (И.Кори, М.Чайковский, 1965 г.):

$$1)\ CH_3\overset{\oplus}{S}(O^{\ominus})-\overset{\ominus}{C}H_2 + R\overset{\delta+}{C}(=O^{\delta-})-OCH_2CH_3 \xrightarrow[\text{ТГФ — ДМСО}]{0\ ^{\circ}C}$$

$$\longrightarrow \left[CH_3-\overset{\oplus}{S}(O^{\ominus})-CH_2-\underset{O-CH_2CH_3}{\overset{\ddot{O}^{\ominus}}{C}}-R\right] \longrightarrow RC(=O)-CH_2-\overset{\oplus}{S}(O^{\ominus})-CH_3 + CH_3CH_2O^{\ominus};$$

$$2)\ R-\underset{O}{\underset{\|}{C}}-CH_2-\overset{\oplus}{S}(O^{\ominus})-CH_3 + CH_3\overset{\oplus}{S}(O^{\ominus})-\overset{\ominus}{C}H_2 \longrightarrow$$

$$\longrightarrow R\underset{O}{\underset{\|}{C}}-\overset{\ominus}{C}H-\overset{\oplus}{S}(O^{\ominus})-CH_3 + CH_3\overset{\oplus}{S}(O^{\ominus})-CH_3;$$

$$3)\ R\underset{O}{\underset{\|}{C}}-\overset{\ominus}{C}H-\overset{\oplus}{S}(O^{\ominus})-CH_3 \xrightarrow[H_2O;\ 0\ ^{\circ}C]{H_3O^+} R-\underset{O}{\underset{\|}{C}}-CH_2-\overset{\oplus}{S}(O^{\ominus})-CH_3.$$

Механизм этой реакции подобен сложноэфирной конденсации Кляйзена (гл. 17). Анион ДМСО (димсиланион) первоначально присоединяется по карбонильной группе сложного эфира с образованием анионного тетраэдрического интермедиата. Этот интермедиат стабилизируется в результате отщепления этилат-иона с образованием 1,3-кетосульфоксида. 1,3-Кетосульфоксиды представляют собой достаточно сильные С–Н-кислоты с pK_a в интервале 10–12. Второй эквивалент димсиланиона переводит их

в сопряженный анион, протонирование аниона с помощью минеральной кислоты регенерирует 1,3-кетосульфоксид. Ниже приведены наиболее типичные примеры конденсации димсиланиона со сложными эфирами моно- и дикарбоновых кислот:

$$CH_3(CH_2)_4C(=O)-OCH_2CH_3 + 2\overset{\ominus}{C}H_2-\overset{\oplus}{S}(O^{\ominus})-CH_3 \xrightarrow[0-10\ ^\circ C;\ 30\ мин]{ТГФ\ -\ ДМСО}$$

$$\longrightarrow CH_3(CH_2)_4C(=O)-\overset{\ominus}{C}H-\overset{\oplus}{S}(O^{\ominus})-CH_3 \xrightarrow[H_2O;\ 0\ ^\circ C]{HCl}$$

$$\longrightarrow CH_3(CH_2)_4C(=O)-CH_2-\overset{\oplus}{S}(O^{\ominus})-CH_3$$

(70 %)

$$C_6H_{11}-C(=O)-OCH_2CH_3 \xrightarrow[2)\ HCl;\ H_2O;\ 0\ ^\circ C]{1)\ \overset{\ominus}{C}H_2\overset{\oplus}{S}(O^{\ominus})-CH_3;\ ТГФ\ -\ ДМСО;\ 0-10\ ^\circ C}$$

$$\longrightarrow C_6H_{11}-C(=O)-CH_2-\overset{\oplus}{S}(O^{\ominus})-CH_3$$

(95%)

$$CH_3CH_2OOC(CH_2)_7COOCH_2CH_3 \xrightarrow[2)\ HCl;\ H_2O;\ 0\ ^\circ C]{1)\ \overset{\ominus}{C}H_2\overset{\oplus}{S}(O^{\ominus})-CH_3;\ ТГФ\ -\ ДМСО;\ 10\ ^\circ C}$$

$$\longrightarrow CH_3\overset{\oplus}{S}(O^{\ominus})-CH_2-C(=O)-(CH_2)_7-C(=O)-CH_2-\overset{\oplus}{S}(O^{\ominus})-CH_3$$

(82%)

1,3-Кетосульфоксиды легко восстанавливаются до кетонов под действием амальгамы алюминия Al(Hg) или цинка и уксусной кислоты:

$$CH_3(CH_2)_4C(=O)-CH_2-\overset{\oplus}{S}(-O^{\ominus})-CH_3 \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[\text{ТГФ}-H_2O;\ 20\ ^\circ C]{Al(Hg)} CH_3(CH_2)_4C(=O)-CH_3 \quad (98\%)$$

$$CH_3\overset{\oplus}{S}(-O^{\ominus})-CH_2-C(=O)-(CH_2)_7-C(=O)-CH_2\overset{\oplus}{S}(-O^{\ominus})-CH_3 \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[\text{ТГФ}-H_2O;\ 20\ ^\circ C]{Al(Hg)} CH_3-C(=O)-(CH_2)_7-C(=O)-CH_3 \quad (90\%)$$

$$C_6H_{11}-C(=O)-CH_2-\overset{\oplus}{S}(-O^{\ominus})-CH_3 \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[CH_3COOH,\ 20\ ^\circ C]{Zn} C_6H_{11}-C(=O)-CH_3 \quad (93\%)$$

Таким образом, двухстадийный процесс, включающий конденсацию сульфинилкарбанионов со сложными эфирами с последующим восстановлением 1,3-кетосульфида, представляет собой универсальный метод синтеза кетонов. Метод легко может быть расширен с целью получения кетонов самого разнообразного строения. 1,3-Кетосульфоксид при действии таких оснований, как NaH; $[(CH_3)_2CH]_2NLi$, или даже алкоголятов щелочных металлов превращается в енолят-ион (гл. 17). Енолят-ион подвергается региоселективному C-алкилированию при взаимодействии с первичными и вторичными алкилгалогенидами. Восстановление продуктов этой реакции Al(Hg) или цинком и уксусной кислотой приводит к кетонам:

$$\text{R}-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-CH_2\overset{\oplus}{S}(O^{\ominus})CH_3 \xrightarrow[\text{2) } R^1CH_2X]{\text{1) NaH; ТГФ; 0 °C}} RC(=O)-\underset{\underset{\displaystyle CH_2R^1}{|}}{CH}-\overset{\oplus}{S}(O^{\ominus})CH_3 \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[CH_3COOH]{Zn} R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-CH_2CH_2R^1.$$

Такой способ получения кетонов успешно конкурирует с другими методами, основанными на алкилировании енолят-ионов и «кетонном расщеплении» производных ацетоуксусного эфира, которые будут рассмотрены в главе 17. Литиевые соли сульфинилкарбанионов присоединяются по карбонильной группе кетонов, например:

$$C_6H_5\overset{\oplus}{S}(O^{\ominus})\overset{\ominus}{C}H_2Li^{\oplus} + O{=}C_6H_{10} \xrightarrow{\text{ТГФ, 0–(-20 °C)}} C_6H_{10}(OH)CH_2\overset{\oplus}{S}(O^{\ominus})C_6H_5 \quad (77\%)$$

Сульфоксиды, содержащие по крайней мере один атом водорода при α-углеродном атоме, при действии ангидридов карбоновых кислот и кислот Льюиса ($SiCl_4$; $POCl_3$; $SOCl_2$; BCl_3; PCl_3 и т.д.) претерпевают окислительно-восстановительное превращение в α-ацилоксисульфиды, получившее название перегруппировки Р.Пуммерера (1909):

$$R^1\overset{\oplus}{S}(O^{\ominus})CH_2R^2 + CH_3\underset{\underset{\displaystyle O}{\|}}{C}-O-\underset{\underset{\displaystyle O}{\|}}{C}-CH_3 \xrightarrow{120 - 140\ °C}$$

$$\longrightarrow R^1S-\underset{\underset{\displaystyle R^2}{|}}{CH}-O-C(=O)CH_3 + CH_3COOH,$$

где R^1 и R^2 = Alk; Ar.

Предполагаемый механизм этой реакции включает несколько стадий, в которых последовательно образуются ацилоксисуль-

фониевая соль, илид и сульфониевый катион, который после присоединения ацетат-иона дает α-ацетоксисульфид. В случае несимметричных сульфоксидов ацилоксигруппа присоединяется к наименее замещенному α-углеродному атому:

$$(CH_3)_2CH-\overset{\oplus}{S}(-O^{\ominus})-CH_3 + CH_3-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-O-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-CH_3 \longrightarrow \underset{\text{ацилоксисульфониевая соль}}{CH_3COO^{\ominus}\;(CH_3)_2CH\overset{\oplus}{S}(O-COCH_3)CH_3} \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[-CH_3COOH]{CH_3C(=O)O^{\ominus}} (CH_3)_2CH-\overset{\oplus}{S}(O-COCH_3)-\overset{\ominus}{C}H_2 \xrightarrow{-CH_3COO^{\ominus}} \underset{\text{катион сульфения}}{(CH_3)_2CH\overset{\oplus}{S}=CH_2} \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{+\,CH_3COO^{\ominus}} \underset{\text{α-ацетоксисульфид (69\%)}}{(CH_3)_2CH-S-CH_2-O-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_3}.$$

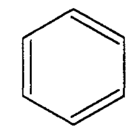
Глава 12

АРОМАТИЧНОСТЬ И АРОМАТИЧЕСКИЕ УГЛЕВОДОРОДЫ

12.1. ВВЕДЕНИЕ

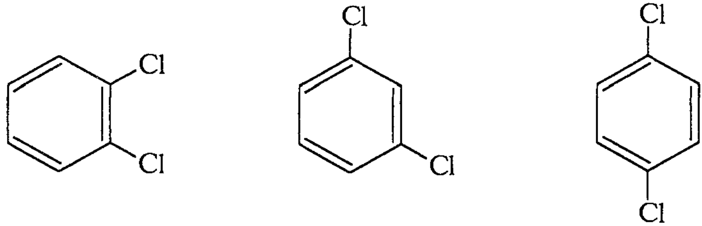
Первый ароматический углеводород — бензол — был выделен М.Фарадеем в 1825 г. из светильной жидкости, которая использовалась в то время для освещения улиц. Фарадей установил эмпирическую формулу бензола C_nH_n. В 1833 г. Э.Мичерлих впервые синтезировал чистый бензол сплавлением бензоата натрия с NaOH и установил его молекулярную формулу C_6H_6. В последующие годы из продуктов переработки каменного угля — коксового газа и каменноугольной смолы — были выделены нафталин, антрацен, толуол, ксилолы и многие другие ароматические углеводороды.

Термин «ароматический» возник потому, что многие соединения — бензальдегид, бензиловый спирт, эфиры бензойной кислоты, содержащие, как и бензол, радикал фенил C_6H_5, были выделены из различного рода ладанов, ароматических масел и бальзамов. Даже после установления четырехвалентности углерода и введения понятия о кратных связях в алкенах и алкинах строение бензола и других ароматических соединений оставалось загадкой, поскольку, являясь формально ненасыщенными соединениями, они были инертными в реакциях присоединения. Это противоречие частично удалось устранить А.Кекуле, который в 1865 г. предложил для бензола формулу гексагонального 1,3,5-циклогексатриена:



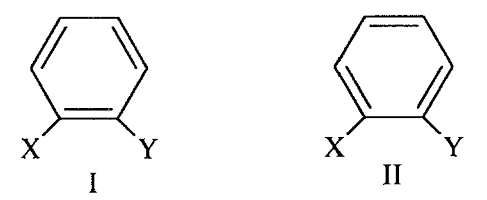
формула Кекуле

В этой формуле все атомы углерода и все атомы водорода эквивалентны. Формула Кекуле объясняла существование трех дизамещенных производных бензола и описывала их как *орто*-(1,2), *мета*-(1,3)- и *пара*-(1,4)-изомеры:



орто-дихлорбензол (1,2-дихлорбензол) | *мета*-дихлорбензол (1,3-дихлорбензол) | *пара*-дихлорбензол (1,4-дихлорбензол)

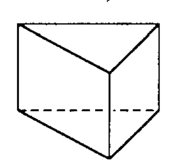
Несимметричные 1,2-дизамещенные производные бензола, согласно формуле Кекуле, должны были существовать в виде двух различных изомеров — I и II:



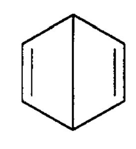
Реально, однако, всегда существует лишь один *орто*-изомер. Для того чтобы устранить это несоответствие, Кекуле предположил, что двойные связи в 1,3,5-циклогексатриене непрерывно перемещаются, и оба изомера быстро превращаются друг в друга (теория «осцилляции валентности»):

Несмотря на то что формула Кекуле удовлетворительно описывала формальные особенности геометрии и строения бензола, а также его моно-, ди- и тризамещенных, она никак не объясняла отсутствие у ароматических углеводородов свойств ненасыщенных соединений. 1,3,5-Циклогексатриен должен быть ненасыщенным соединением, обесцвечивающим бромную воду и раствор перманганата калия. Он также должен был бы легко присоединять и другие реагенты по кратным связям. Однако бензол не вступает в эти реакции. Поэтому для бензола во второй половине XIX в. был предложен ряд других структурных формул; некоторые из них учитывали его инертный характер в реакциях присоединения.

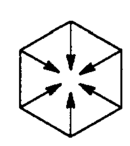
Ладенбург предложил для бензола трехмерную формулу призмана, Байер — центрическую формулу, а Дьюар описал бензол как плоский бицикло[2.2.0]гексадиен-2,5:



бензол Ладенбурга (1869 г.)



бензол Дьюара (1867 г.)



центрическая формула Байера (1887 г.)

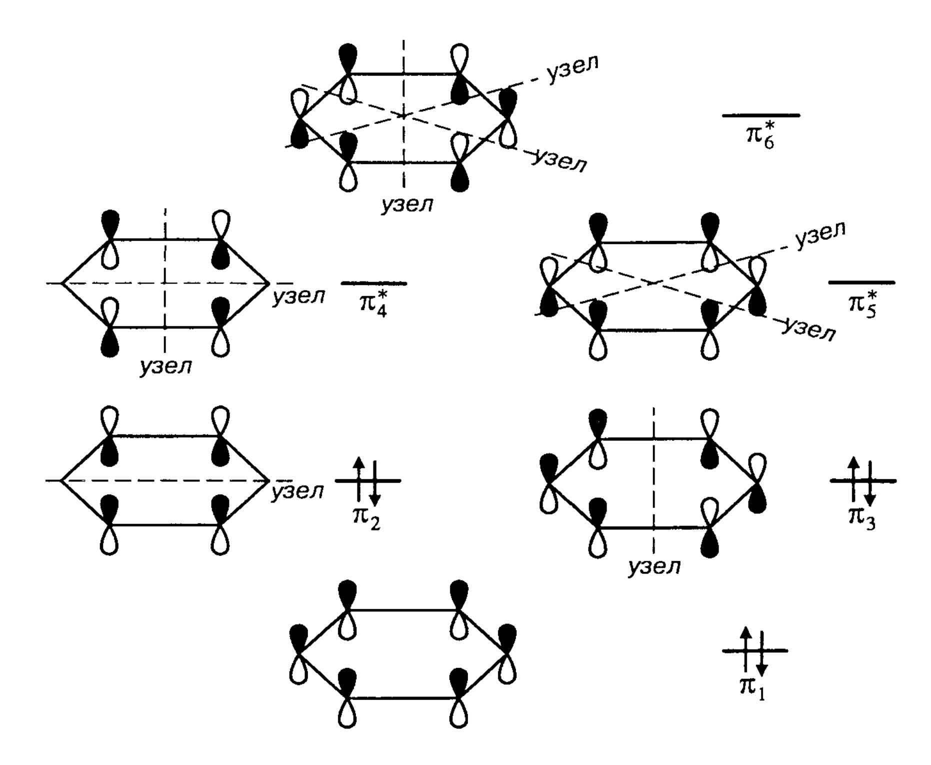


Рис. 12.1. Симметрия и узловые свойства молекулярных орбиталей бензола

Формула Ладенбурга была отвергнута, поскольку она не соответствует числу реальных изомеров ди- и тризамещенных бензолов. В плоском бензоле Дьюара длина центральной углерод-углеродной связи должна быть 2,8 Å, что намного превышает длину любой возможной С—С-связи. Следовательно, молекулы «дьюаровского бензола» должны быть неплоскими, тогда как известно, что молекулы истинного бензола плоские.

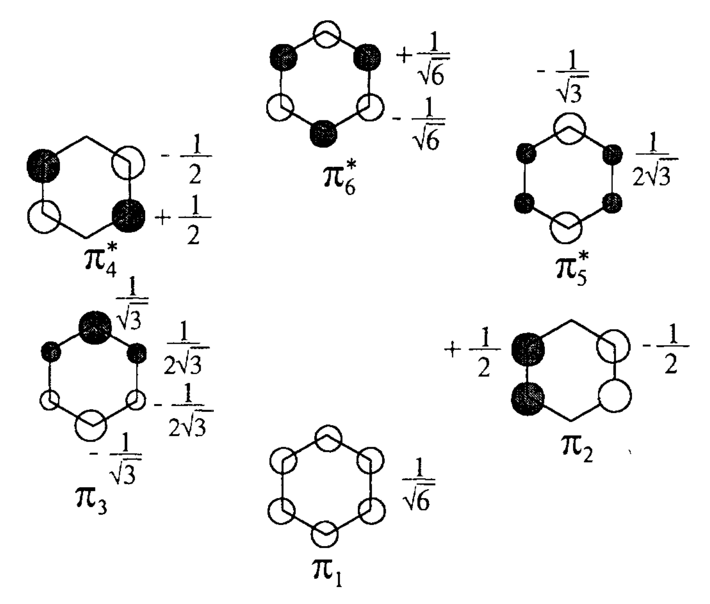
Центрическую формулу легко отвергнуть исходя из теории химической связи. Все эти альтернативные для бензола формулы были отвергнуты еще в конце XIX в. В дальнейшем мы еще вернемся к валентным изомерам бензола — бензолу Дьюара, призману и бензвалену Хюккеля, поскольку все они были получены после 1963 г. и по свойствам резко отличаются от бензола.

Данные современных физико-химических методов однозначно указывают на эквивалентность всех углерод-углеродных и углерод-водородных связей в бензоле. Согласно этим данным, бензол представляет собой правильный шестиугольник с длиной углерод-углеродной связи 1,397 Å и валентными углами 120°. Образование σ-связей углерод-углерод можно представить как

результат перекрывания sp^2-гибридных орбиталей углерода, при этом шесть негибридизованных p-орбиталей шести атомов углерода образуют замкнутую π-электронную систему за счет бокового попарного перекрывания. Образующийся при этом секстет π-электронов обусловливает особые свойства и стабильность бензола.

Согласно теории МО (гл.1), шесть атомных p-орбиталей атомов углерода комбинируются с образованием шести молекулярных π-орбиталей, из которых три являются связывающими, а три — разрыхляющими. На рис. 12.1 изображены молекулярные π-орбитали бензола. Связывающая молекулярная орбиталь π_1 с самой низкой энергией не имеет узлов и охватывает все шесть атомов углерода. За ней следуют две вырожденные связывающие МО π_2 и π_3, каждая из которых имеет по одному узлу. Узел на орбитали π_2 перпендикулярен узлу на орбитали π_3. Так как в бензоле имеется шесть p-электронов, то каждая из связывающих молекулярных орбиталей π_1, π_2 и π_3 занята двумя электронами с противоположными спинами. Остальные три МО бензола — π_4^*, π_5^* и π_6^* — разрыхляющие орбитали. Орбитали π_4^* и π_5^* вырождены и имеют по два узла. Орбиталь π_6^* имеет три узла. Все разрыхляющие МО в основном состоянии бензола вакантны.

Коэффициенты, с которыми атомные p-орбитали входят в молекулярные π-орбитали незамещенного бензола, имеют следующие значения:



При введении заместителя эти коэффициенты могут сильно измениться (гл. 13).

12.2. КОНЦЕПЦИЯ АРОМАТИЧНОСТИ ХЮККЕЛЯ

Современный подход к проблеме ароматичности основан на применении теории молекулярных орбиталей. Впервые такой подход применительно к циклическим, полностью сопряженным плоским полиенам был сформулирован Э.Хюккелем в 1931 г. и известен как метод молекулярных орбиталей Хюккеля (МОХ). Его основы были изложены ранее в главе 2. Напомним, что в методе МОХ учитываются только валентные p-электроны, находящиеся на молекулярных π-орбиталях. Уровни энергии циклических плоских сопряженных полиенов задаются уравнением $E_j = \alpha + m_j\beta$, где E_j — энергия j-го уровня; α — кулоновский интеграл; β — резонансный интеграл; а m_j — коэффициент, определяемый выражением, похожим на соответствующее выражение для нециклических сопряженных полиенов, приведенное в гл. 2 (ч. 1):

$$m_j = 2\cos\frac{2j\pi}{N},$$

$$j = 0; \pm 1; \pm 2 \ldots \begin{cases} \pm\dfrac{N-1}{2} & \text{для нечетных } N, \\ \pm\dfrac{N}{2} & \text{для четных } N; \end{cases}$$

N — число атомов углерода в цикле.

Для оценки уровней энергии циклических сопряженных полиенов в рамках метода МОХ удобно воспользоваться простым мнемоническим приемом, известным под названием *круг Фроста*. Для этого правильный многоугольник с числом углов, равным количеству атомов углерода в цикле, вписывают в круг с диаметром 4β таким образом, чтобы одна из вершин находилась в самой низшей точке круга. Эта точка круга соответствует уровню энергии $\alpha + 2\beta$, верхняя точка круга Фроста соответствует уровню энергии $\alpha - 2\beta$. Точки касания круга других вершин многоугольника определяют уровни энергии π-орбиталей циклического сопряженного полиена. Оценка уровней энергии π-орбиталей в этом случае сводится к решению простой, чисто геометрической задачи.

Рассмотрим с помощью круга Фроста прежде всего уровни энергии бензола, а затем и некоторых других циклических сопряженных полиенов — циклобутадиена и циклооктатетраена. На рис. 12.2 приведены диаграммы уровней энергии π-орбиталей бензола, циклобутадиена и 1,3,5,7-циклооктатетраена.

В бензоле имеются три связывающие и три разрыхляющие π-орбитали. Все три связывающие π-орбитали бензола полностью

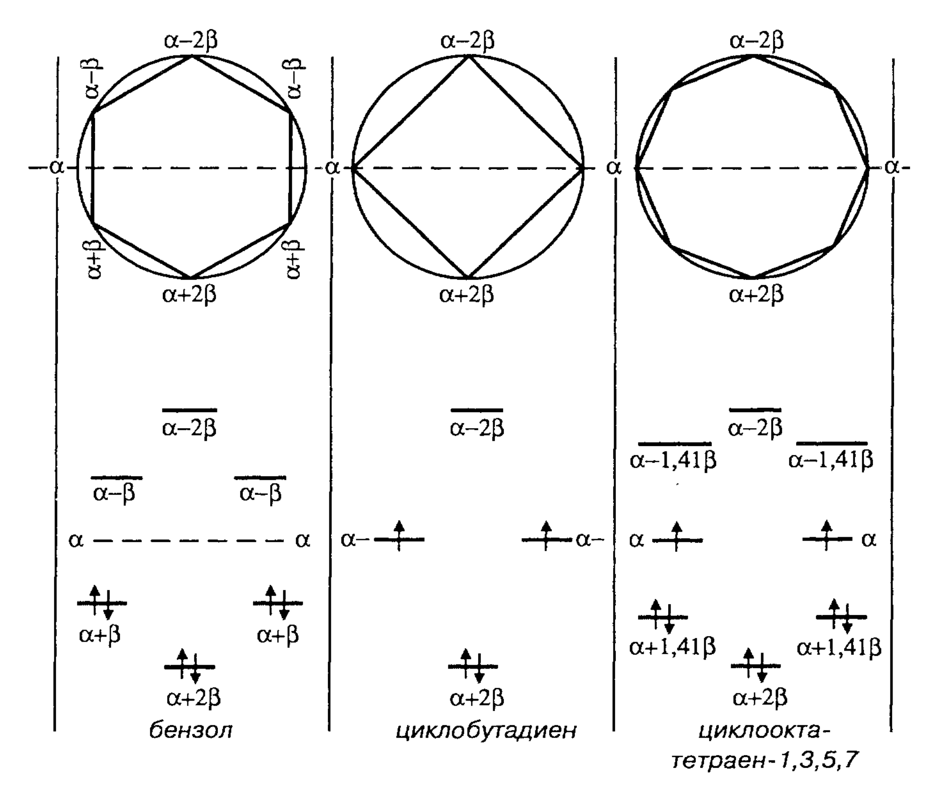


Рис. 12.2. Диаграммы уровней энергии для бензола, циклобутадиена и циклооктатетраена

заняты, и на каждой из них размещаются по два электрона с антипараллельными спинами.

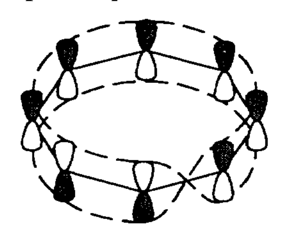
Все разрыхляющие орбитали бензола π_4^*, π_5^* и π_6^* в основном состоянии не заняты электронами. Симметрия π-орбиталей бензола приведена на рис. 12.1. Общая энергия π-электронов бензола по Хюккелю составляет $2(\alpha + 2\beta) + 4(\alpha + \beta) = 6\alpha + 8\beta$. Для 1,3,5-циклогексатриена с локализованными, не взаимодействующими между собой двойными связями общая энергия для шести π-электронов должна быть $(6\alpha + 6\beta)$. Разность между двумя этими величинами дает энергию бензола относительно гипотетического «несопряженного» циклогексатриена. Эта энергия по существу отражает делокализацию π-электронов в бензоле и называется поэтому энергией делокализации. В методе МОХ энергия делокализации для бензола равна 2β, где резонансный интеграл β оценивается примерно в 18 ккал/моль, т.е. энергия делокализации бензола по Хюккелю равна 36 ккал/моль. Эта величина отражает особую устойчивость ароматического секстета электронов.

Для плоского квадратного циклобутадиена расчет по Хюккелю или использование круга Фроста приводят к триплетному основному состоянию и нулевой энергии делокализации, так как энергия π-электронов на одной связывающей и двух несвязывающих орбиталях (см. рис. 12.2) равна $2(\alpha + 2\beta) + \alpha + \alpha = 4\alpha + 4\beta$, т.е. такая же, как и для двух независимых двойных связей. Рассмотрим, что предсказывает теория Хюккеля для плоского циклооктатетраена, содержащего восемь π-электронов. Три π-орбитали циклооктатетраена являются связывающими, три — разрыхляющими и две — несвязывающими, т.е. они имеют ту же энергию (α), что и исходные атомные орбитали. Шесть π-электронов попарно размещаются на трех связывающих орбиталях, но оставшиеся два π-электрона должны располагаться на несвязывающих орбиталях. В соответствии с правилом Гунда эти электроны по одному заполняют две вырожденные несвязывающие орбитали, причем их спины параллельны. Следовательно, метод МОХ предсказывает, что плоский сопряженный циклооктатетраен должен быть триплетным бирадикалом. Известно, что триплетные бирадикалы относятся к числу крайне нестабильных частиц, легко претерпевающих дальнейшие превращения. Согласно экспериментальным данным, сопряженный циклооктатетраен имеет неплоское строение с чередующимися двойными и одинарными связями и существует в форме двух взаимно превращающихся друг в друга конформаций ванны:

R R

Для того чтобы избежать уменьшения термодинамической стабильности при делокализации π-электронов, циклооктатетраену энергетически выгоднее принять строение неплоского полиена. Неплоский полиен вообще не может обладать ароматическими свойствами и не подчиняется правилу ароматичности Хюккеля для плоских моноциклических сопряженных полиенов (см. ниже). Циклооктатетраен представляет собой типичный ненасыщенный углеводород, в котором чередуются двойные и одинарные связи. Циклооктатетраен неплоский, потому что он неароматичен. Распространенное обратное утверждение (неароматичен, потому что неплоский) неверно, поскольку в этом случае причина и следствие меняются местами. Таким образом, теория Хюккеля обнаруживает глубокое различие в электронной конфигурации четырех-, шести- и восьмиэлектронных π-систем и поддерживает концепцию ароматического секстета π-электронов.

Различие в уровнях энергии π-электронов для бензола, циклооктатетраена и циклобутадиена можно обобщить и расширить, распространив на другие плоские моноциклические, полностью сопряженные полиены с помощью *правила Хюккеля*. Плоские моноциклические сопряженные углеводороды будут ароматическими, если цикл содержит $(4n + 2)$ π-электронов, где $n = 1, 2, 3 \ldots$. Число $(4n + 2)$ называется *хюккелевским числом электронов*. Число $4n$ ($n = 1$ для циклобутадиена, $n = 2$ для циклооктатетраена и т.д.) называется антихюккелевским, или мёбиусовским. В настоящее время кроме классического понятия ароматичности по Хюккелю введено понятие об ароматичности по Мёбиусу, которая характерна для $4n$-электронных циклических π-систем. Согласно теории, 8-электронный циклооктатетраен был бы ароматическим соединением, если бы его π-система существовала в скрученной форме (III), т.е. в виде *ленты Мёбиуса*. Естественно, что такая скрученная форма будет сильно напряжена, так что энергия напряжения перекроет энергию ароматичности. Поэтому к реальным циклическим системам применимы лишь представления о хюккелевском $(4n + 2)$-электронном типе ароматичности. Однако в циклических *переходных состояниях* возможна и мёбиусовская ароматичность. Представления о двух типах ароматичности широко используются в теории перициклических реакций (гл. 25 ч. 4).



III

Рассмотрим, насколько применимо правило Хюккеля для широкого набора циклических сопряженных полиенов, для которых специально был введен термин «аннулены» (*anula* (лат.) — кольцо). Этой проблеме посвящен следующий раздел данной главы.

12.3. АННУЛЕНЫ

Термин «аннулен» был введен для названия полностью сопряженных моноциклических полиенов. Размер цикла аннулена обозначается цифрой в начале названия. В соответствии с этой номенклатурой циклобутадиен представляет собой [4]-аннулен, бензол — [6]-аннулен, а циклооктатетраен — [8]-аннулен. Свойства бензола (гл. 13) и неплоского циклооктатетраена всесторонне изучены.

Первый простейший аннулен — циклобутадиен — получен сравнительно недавно. Первоначально был синтезирован очень стабильный π-комплекс (гл. 27, ч. 3) циклобутадиенилжелезотрикарбонил (Р. Петтит, 1964). Этот комплекс был получен при взаимодействии *цис*-3,4-дихлорциклобутена с избытком нонакарбонила железа:

$$+\ Fe_2(CO)_9 \longrightarrow$$

При окислительном расщеплении этого комплекса нитратом церия (IV) или тетраацетатом свинца в присутствии диенофилов были выделены аддукты диенофилов с циклобутадиеном. В качестве диенофилов использовались эфиры малеиновой и фумаровой кислот, этилпропиолат и другие активные диенофилы. Аддукты с диметилфумаратом и диметилмалеатом образуются стереоспецифично, что совершенно определенно указывает на образование циклического 1,3-диена в качестве промежуточного продукта при окислении циклобутадиенжелезотрикарбонила. Таким интермедиатом может быть только сам циклобутадиен:

$$-Fe(CO)_3 \xrightarrow{Ce(NO_3)_4}$$

В отсутствие диенофильных ловушек циклобутадиен чрезвычайно легко димеризуется в своеобразной реакции Дильса—Альдера

с образованием смеси *син-* и *анти*-изомеров трицикло[4.2.0.0^{2,5}]октадиена:

Все эти данные свидетельствовали об образовании циклобутадиена в качестве интермедиата, но не давали никакой информации о его строении и времени жизни.

В индивидуальном виде циклобутадиен был идентифицирован в 1972 г. в результате низкотемпературного фотолиза β-лактона 2-гидроксициклобутенкарбоновой кислоты (α-фотопирона) в твердой аргонной матрице:

$$\xrightarrow[\text{-263°C; аргон}]{h\nu} \quad + \quad CO_2 .$$

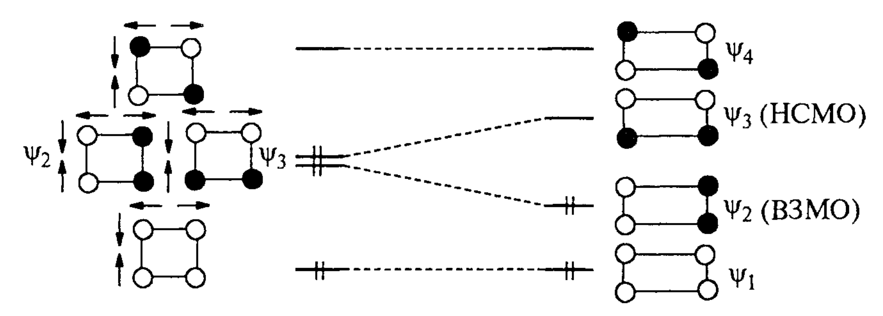
Впоследствии было реализовано еще несколько удачных попыток фиксации циклобутадиена в качестве индивидуальной дискретной частицы при низкотемпературном фотолизе в твердых матрицах, например:

$$\xrightarrow[\text{-260°C; аргон}]{h\nu} \quad \xleftarrow[\text{-260°C; аргон}]{h\nu}$$

При –260 °С получены спектральные характеристики [4]-аннулена. Циклобутадиен стабилен в инертной атмосфере только ниже –250 °С, а уже при –240 °С происходит описанная выше димеризация. Некоторые производные циклобутадиена немного более устойчивы.

Квадратная форма циклобутадиена нестабильна из-за того, что такая молекула представляет собой бирадикал (рис. 12.2), т.е. триплет, в котором вследствие параллельности спинов π-электроны не могут разместиться так, чтобы обеспечить наилучшее связывание. Эти электроны как бы «расталкивают» молекулу, заставляя ее деформироваться. Возникает ситуация для проявления эффекта Яна–Теллера, согласно которому молекула должна деформироваться так, чтобы вырождение орбиталей исчезло. Например, вырождение снимется, если горизонтальные расстояния

между атомами углерода увеличить, а вертикальные уменьшить, как показано на приведенной схеме:



В «растянутом» циклобутадиене орбиталь ψ_2 уйдет вниз, так как при деформации увеличиваются связывающие взаимодействия (по вертикальным связям) и уменьшаются антисвязывающие взаимодействия (по горизонтальным связям), а орбиталь ψ_3 повысит свою энергию из-за уменьшения связывания и увеличения антисвязывания (см. приведенную схему). В результате энергетическая щель между ВЗМО и НСМО увеличится, что приведет к увеличению стабильности прямоугольной молекулы по сравнению с квадратной.

Метиловый эфир три-*трет*-бутилциклобутадиенкарбоновой кислоты (IV) устойчив при –78 °C в отсутствие кислорода. Согласно данным рентгеноструктурного анализа, цикл в этом соединении представляет собой прямоугольник с двумя длинными и двумя короткими связями:

$(CH_3)_3C$ $C(CH_3)_3$
$(CH_3)_3C$ $COOCH_3$ (IV

Циклооктатетраен, т.е. [8]-аннулен, в настоящее время получают по методу Реппе (1943) циклотетрамеризацией ацетилена в ТГФ в присутствии ацетилацетоната никеля (гл. 6, ч. 1):

$$4\ HC{\equiv}CH \xrightarrow[\text{80–120°C; 10–20 атм; ТГФ или диоксан}]{Ni\ (AcAc)_2} C_8H_8\ (70\%).$$

Аннулены с большим размером цикла были неизвестны вплоть до 1960 г. За последние тридцать лет большинство из них синтезированы и подробно изучены главным образом благодаря

работам Ф. Зондхеймера, Э. Фогеля, Г. Рота и Г. Шредера. Первый макроциклический [18]-аннулен был получен Ф. Зондхеймером в результате следующей цепи превращений. При окислительной олигомеризации гексадиина-1,5 по Глязеру–Эглинтону (гл. 6, ч. 1) действием ацетата меди в пиридине в условиях высокого разбавления был получен тримерный циклический восемнадцатичленный гексаин наряду с тетрамером, пентамером и т.д. Тримерный циклический гексаин, циклооктадекагексаин-1,3,7,9,13,15, при нагревании с *трет*-бутилатом калия в третичном бутиловом спирте претерпевает прототропную изомеризацию в полностью сопряженный гексаентриин. Последний при гидрировании над катализатором Линдлара превращается в [18]-аннулен:

CH_2–CH_2–C≡CH, C≡CH, CH≡C, CH_2–CH_2–C≡CH + HC≡C–CH_2–CH_2–C≡CH $\xrightarrow[C_5H_5N]{Cu(OAc)_2}$ (6%)

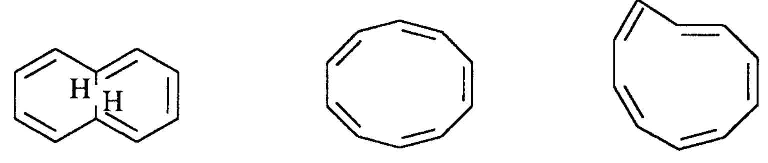
$\xrightarrow[(CH_3)_3COH,\ 55°C]{(CH_3)_3COK}$ $\xrightarrow[Pd/BaSO_4,\ (CH_3COO)_2Pb]{3H_2}$

[18]-аннулен

общий выход 1% в расчете на исходный диин

Этот аннулен содержит 18 π-электронов, т.е. удовлетворяет правилу Хюккеля и является истинным ароматическим углеводородом. [18]-Аннулен кирпично-красного цвета устойчив до 130 °С в растворе в ДМФА, может храниться на свету и на воздухе в течение длительного времени. Аналогичным образом были получены многие другие аннулены, содержащие четное число атомов углерода: от $C_{14}H_{14}$ до $C_{30}H_{30}$ включительно.

[10]-Аннулен, согласно правилу Хюккеля, должен быть ароматичен, если бы он был плоский. Все изомерные циклодекапентаены имеют значительное напряжение, которое препятствует образованию плоской конформации. Даже в наиболее стабильном из них *транс*-, *цис*-, *транс-цис*-, *цис*-изомере с минимальным угловым напряжением имеет место сильное отталкивание между внутренними атомами водорода, что делает его неплоским:



транс—цис-, транс—цис-, цис-[10]-аннулен   *цис-, цис—цис-, цис-, цис-, цис*-[10]-аннулен   *транс—транс-, цис-, цис-, цис*-[10]-аннулен

Другой изомерный [10]-аннулен с полной *цис*-конфигурацией еще более дестабилизирован угловым напряжением. По этой причине ни один из изомерных [10]-аннуленов не является ароматическим углеводородом. Отсутствие ароматичности является следствием неплоской структуры, а не отклонения от правила Хюккеля. Если в одном из геометрических изомеров [10]-аннулена заменить два пространственно сближенных атома водорода на метиленовую группу, то в 1,6-метано[10]-аннулене пространственные препятствия будут устранены. Такие аннулены называются мостиковыми. Мостиковый 1,6-метано[10]-аннулен был получен Фогелем с помощью следующей последовательности превращений:

$CHCl_3$; $(CH_3)_3COK$ → (Cl, Cl) → Na / NH_3 жидк. → (CH_2) →

$2Br_2$ / CH_2Cl_2 → (CH_2; Br, Br, Br, Br) → KOH / CH_3OH → (CH_2)

1,6-метано[10]-аннулен

К изотетралину, получаемому восстановлением нафталина по Берчу (см. последний раздел этой главы), присоединяют по центральной двойной связи дихлоркарбен, генерируемый из хлороформа и *трет*-бутилата калия. Дихлорпроизводное далее восстанавливают натрием в жидком аммиаке. Присоединение брома по кратным связям приводит к тетрабромиду, из которого при дегидробромировании под действием спиртового раствора KOH получается 1,6-метано[10]-аннулен. По своим физическим и химическим свойствам мостиковый 1,6-метано[10]-аннулен является типичным ароматическим углеводородом.

[14]-Аннулен, подобно [10]-аннулену, непланарен и находится в виде равновесной смеси двух конфигурационных изомеров относительно одной двойной связи. Мостиковые производные [14]-аннулена, содержащие два *син*-метиленовых мостика соответственно в положениях 1,6 и 8,13, относятся к ароматическим:

син-1,6-8,13-бисметано[14]-аннулен

[12]-Аннулен, как и следовало ожидать, оказался неароматическим соединением, которое относительно стабильно только ниже –70 °C, а при –40 °C перегруппировывается в *цис*-бицикло[6.4.0]-додекапентаен, который затем расщепляется до бензола:

[12]-аннулен ⇄ (-40°C) ... H, H ... → (+20°C) → (+20°C) ... → (+50°C) 2 ...

Шестнадцатичленный [16]-аннулен не проявляет ароматических свойств. Этот полиеновый углеводород легкодоступен и в настоящее время получается при фотолизе *цис*-димера циклооктатетраена:

$t°$ ... $h\nu$

[16]-аннулен

Длины C=C и C−C-связей в [16]-аннулене резко различаются, что наряду с паратропией (см. 13.8.3) совершенно отчетливо указывает на его неароматический характер.

Таким образом, для большого числа аннуленов совершенно отчетливо прослеживается различие между ароматическими $[4n+2]$-аннуленами и неароматическими $[4n]$-аннуленами. Наибольшее различие между этими двумя группами аннуленов наблюдается при малых значениях $n = 1; 2$. Квантово-химические расчеты показывают, что стабилизация ароматических $[4n+2]$-аннуленов постепенно снижается, по мере того как растет размер цикла, т.е. с ростом величины n. Правило Хюккеля еще выполняется в известной мере для [22]-аннулена, но оно, по-видимому, окажется уже неприемлемым для [26]- и [30]-аннуленов. Следовательно, существует некоторый предел ароматической стабилизации для макроциклических, полностью сопряженных $4n+2$ полиенов, и термин «ароматический» имеет ограниченную область применения. Это можно понять, если вернуться к исходной модели круга Фроста. Для многоугольника с большим размером цикла, вписанного в круг, резко снижается разница в уровнях энергии для верхних связывающих и нижних разрыхляющих орбиталей, и, следовательно, постепенно теряется само различие между связывающими и разрыхляющими орбиталями.

Исходя из этих и других соображений, можно дать наиболее общую современную формулировку понятия ароматичности:

«*Ненасыщенная циклическая или полициклическая диатропная молекула или ион может рассматриваться как ароматическая, если все атомы цикла входят в полностью сопряженную систему таким образом, что в основном состоянии все π-электроны располагаются только на связывающих молекулярных орбиталях аннулярной (замкнутой) оболочки*».

12.4. АРОМАТИЧЕСКИЕ ИОНЫ

Правило Хюккеля, применимо не только для циклических, полностью сопряженных полиенов, но и для плоских циклических ионов, содержащих, как и полиены, $(4n+2)\pi$-электронов. Оно правильно предсказывает ароматический характер катиона циклопропенилия, двухзарядного катиона циклобутадиенилия ($n = 0$), аниона циклопентадиена и катиона циклогептатриена ($n = 1$) дианиона циклооктатетраена, аниона циклононатетраена ($n = 2$) и т.д. На рис. 12.3 приведены диаграммы энергии π-орбиталей для некоторых из этих ионов на основании круга Фроста.

Все эти ионы ароматичны и удовлетворяют правилу Хюккеля. Все связывающие π-орбитали в них заполнены, а все разрыхляющие свободны. Заполнение связывающих орбиталей приводит к понижению энергии системы относительно исходных атомных

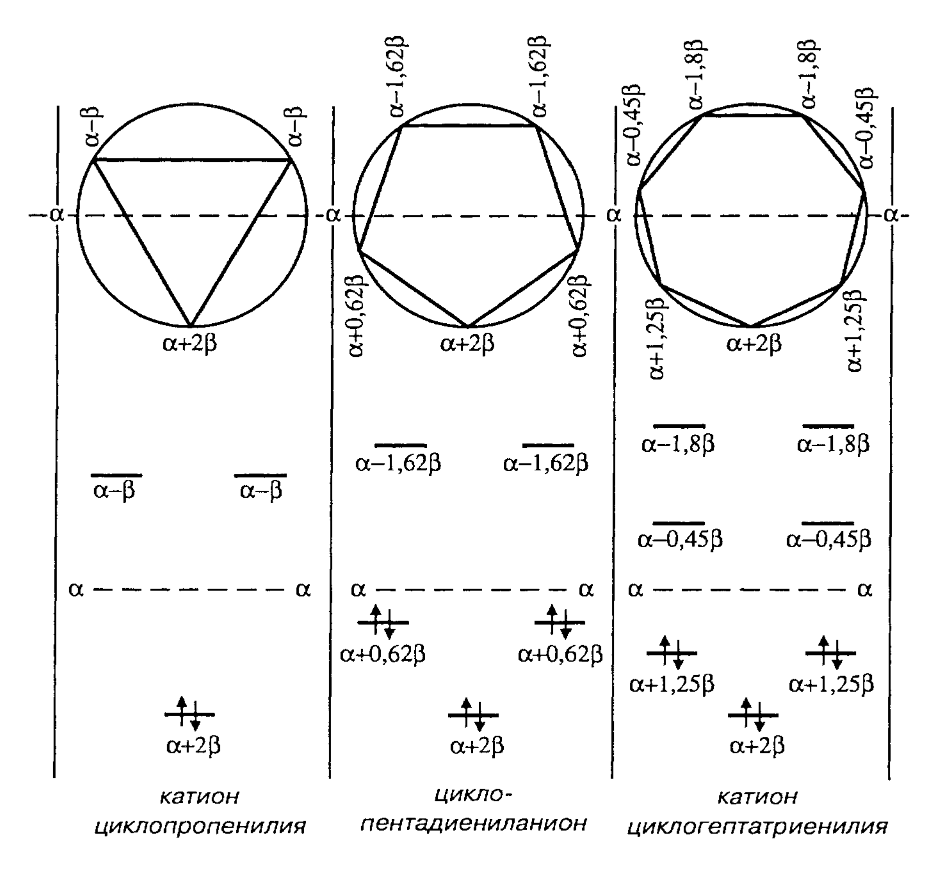


Рис. 12 3. Диаграммы энергии молекулярных π-орбиталей для ароматических ионов

орбиталей. Действительно, все три заряженные частицы характеризуются положительными значениями энергии делокализации, что указывает на стабилизацию системы.

Производные катиона циклопропенилия были получены при ионизации галоген-, циан- и алкоксизамещенных циклопропенов с помощью кислот Льюиса или Бренстеда. Первое производное — катион трифенилциклопропенилия — было получено Р.Бреслоу в 1957 г. в результате присоединения фенилцианкарбена к дифенилацетилену с последующим отщеплением цианид-иона с помощью BF_3:

$$C_6H_5C\equiv C\,C_6H_5 + C_6H_5C(CN)=\overset{\oplus}{N}=\overset{\ominus}{N} \xrightarrow{\text{эфир}}$$

$$\text{1,2,3-}(C_6H_5)_3\text{-3-CN-циклопропен} \xrightarrow[\text{2) } H_2O]{\text{1) } (C_2H_5)_2O\cdot BF_3} (C_6H_5)_3C_3^{\oplus}\ BF_4^{\ominus}$$

Незамещенный катион циклопропенилия получен в результате следующей последовательности превращений:

$$C_3Cl_4 \xrightarrow[C_6H_6]{(н\text{-}C_4H_9)_3SnH} C_3H_3Cl \xrightarrow[CH_2Cl_2]{SbCl_5} C_3H_3^{\oplus}\ SbCl_6^{\ominus}$$

Количественной мерой стабильности карбокатионов является величина pK_{R^+} (гл. 9). Катион трифенилциклопропенилия характеризуется величиной pK_{R^+}, равной +3,1, а для незамещенного катиона циклопропенилия $pK_{R^+} = -7{,}4$, т.е. он менее стабилен. Перхлорат 1,2,3-три-*трет*-бутилциклопропенилия ($pK_{R^+} = 7{,}2$) настолько устойчив, что его очищают перекристаллизацией из воды.

Двухзарядный циклобутадиенильный катион, обладающий 2π-электронной системой, неизвестен, но некоторые его производные удалось зафиксировать в растворе в суперкислой среде с помощью ЯМР-спектроскопии ^{13}C и ^{1}H:

Циклопентадиен проявляет свойства достаточно сильной СН-кислоты с рK_a = 15,5–16,0 и при действии таких сильных оснований, как *трет*-бутилат калия, амид натрия и гидрид натрия, образует циклопентадиенид-ион, содержащий шесть π-электронов. Этот анион изоэлектронен бензолу и относится к числу ароматических анионов. В анионе $C_5H_5^-$ с симметрией D_{5h} нет альтернирования длин С–С-связей в отличие от самого циклопентадиена, где чередуются двойные и одинарные углерод-углеродные связи. В ПМР-спектре циклопентадиенид-иона наблюдается единственный сигнал, соответствующий диатропной диамагнитной системе.

Интересной особенностью циклопентадиенил-аниона является образование бетаинов, где отрицательно заряженный пятичленный цикл непосредственно связан с положительно заряженным гетероатомом азота или фосфора. В качестве примера приведем получение циклопентадиенилида пиридиния:

Отличительной особенностью таких бетаинов является высокий дипольный момент, для приведенного бетаина он составляет 13,5 Д.

Правило Хюккеля предсказывает ароматичность катиона циклогептатриенилия (катиона тропилия) $C_7H_7^+$, образующегося при отщеплении гидрид-иона от 1,3,5-циклогептатриена (тропилидена). Катион тропилия был независимо получен В. Дерингом, а также М.Е. Вольпиным и Д.Н. Курсановым в 1954–1957 гг.:

1,3,5-циклогептатриен + Br_2 —(0°C)→ дибромид —($t°$)→ катион тропилия $Br^{\ominus}$

циклогептатриен + PCl_5 —(1) CCl_4; 2) H_2O)→ катион тропилия $Cl^{\ominus}$ + $POCl_3$ + HCl

циклогептатриен —($(C_6H_5)_3\overset{\oplus}{C}\overset{\ominus}{BF_4}$, CH_3CN)→ катион тропилия $BF_4^{\ominus}$ + $(C_6H_5)_3CH$ (85%)

Катион тропилия обладает симметрией D_{7h} и содержит в ПМР-спектре только один сигнал, все атомы углерода в нем также равноценны, что определенно указывает на симметричное строение иона. Он относится к числу очень стабильных карбокатионов с $pK_{R^+} = +4{,}7$; для сравнения напомним, что другой стабильный катион — трифенилметильный $(C_6H_5)_3C^+$ — характеризуется $pK_{R^+} = -6{,}6$, а для $(4\text{-}CH_3O{-}C_6H_4)_3C^+$ $pK_{R^+} = 0{,}8$, т.е. оба они сильно уступают по стабильности катиону тропилия.

Циклооктатетраен, как уже было отмечено ранее, неплоский и неароматический углеводород. Однако дианион [8]-аннулена, образующийся при восстановлении двумя эквивалентами калия в ТГФ, является плоским ароматическим ионом. Он содержит десять π-электронов, делокализованных по всему восьмичленному кольцу:

циклооктатетраен + 2K —(ТГФ)→ $C_8H_8^{2\ominus}$ $2K^{\oplus}$

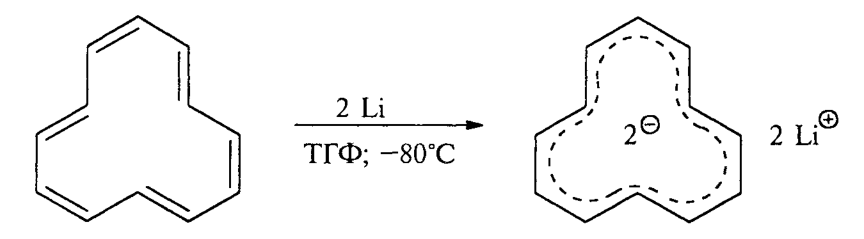
Восьмичленный цикл дианиона имеет плоскую октагональную структуру с длиной углерод-углеродной связи 1,41 Å, что характерно для ароматических систем и очень близко к длине углерод-углеродной связи в бензоле. Примечательно, что дианион циклооктатетраена более устойчив, чем его анион-радикал, получающийся при одноэлектронном восстановлении циклооктатетраена. Анион-радикал легко диспропорционирует на дианион и циклооктатетраен, этот процесс зависит от природы противоиона и растворителя:

Циклононатетраенил-анион — следующий высший гомолог циклопентадиениланиона — также ароматичен. Анион циклононатетраена *цис*-конфигурации был получен несколькими различными способами, в том числе депротонированием бицикло[6.1.0]нонатриена или циклононатетраена с помощью сильных оснований:

цис-Циклооктатетраенил-дианион и циклононатетраенил-анион являются планарными диатропными частицами с единичным сигналом в ПМР-спектре, что резко отличает их от непланарного [10]-аннулена, не обладающего ароматическими свойствами.

Следующий из возможных ароматических ионов — катион ундекапентаена — все еще остается неизвестным, но его мостиковый ион недавно получен по следующей, ставшей уже стандартной процедуре:

[12]-Аннулен, как уже отмечалось в предыдущем разделе, стабилен только ниже –60 °C, а уже при –40 °C легко перегруппировывается в *цис*-бицикло[6.4.0]додекапентаен. [12]-Аннулен, подобно циклооктатетраену, легко восстанавливается полярографически или под действием щелочного металла до дианиона, обладающего 14-электронной ароматической π-системой:



Мостиковые [12]-аннулен-дианионы получены двухэлектронным восстановлением соответствующих анNULенов. Во всех этих случаях перенос двух электронов превращает паратропную 12 π-электронную $4n$-систему в $(4n + 2)$-систему с 14 π-электронами, которая формально может рассматриваться как ближайший аналог дианиона циклооктатетраена ([8]-аннулена).

Мостиковый [15]-аннуленил-катион, полученный при отщеплении гидрид-иона от тетрациклического полиена, представляет собой один из самых стабильных окрашенных карбокатионов с $pK_{R^+} = +8,4$:

H
H
$(C_6H_5)_3C^{\oplus}BF_4^{\ominus}$
CH_3CN
⊕
$BF_4^{\ominus}$

Этот карбокатион также содержит ароматическую 14 π-электронную систему.

[16]-Аннулен-дикатион удалось зафиксировать при действии на [16]-аннулен фторсульфоновой кислоты в смеси SO_2 и CD_2Cl_2 при −80 °С. Фиолетовый раствор дикатиона проявляет свойства, характерные для других ионов, содержащих 14 π-электронов. В отличие от этого восстановление [16]-аннулена калием в ТГФ приводит к образованию [16]-аннулен-дианиона, содержащего 18 π-электронов:

2⊕
FSO_3H
SO_2;
CD_2Cl_2
−80°C
$FSO_3^{\ominus}$
фиолетовый
14π-электронов
2K
ТГФ
2⊖
$2K^{\oplus}$
18π-электронов

Из других полученных к настоящему времени ароматических ионов макроциклических анниленов отметим дианион [24]-аннулена, содержащий 26 π-электронов, удовлетворяющий правилу Хюккеля для ароматических систем.

12.5. АНТИАРОМАТИЧЕСКИЕ АННУЛЕНЫ И ИОНЫ

Метод МОХ (ч.1, гл.1) — простейший метод квантовой химии — объясняет различие между $(4n + 2)$- и $(4n)$-электронными моноциклическими π-системами (табл. 12.1). Однако этот метод предсказывает, что все аннулены, за исключением циклобутадиена, более устойчивы, чем модельные углеводороды без делокализации. Кроме того, значительное различие в энергии делокализации между двумя этими системами аннуленов наблюдается только при малых значениях n, для больших величин n обе серии фактически не различаются по энергии. В расчетах по Хюккелю энергия делокализации для многих ароматических систем обычно получается тоже завышенной (см. 12.8). Наконец, метод МОХ не объясняет резкую дестабилизацию плоских аннуленов, содержащих $4n$ π-электронов, особенно при малых значениях n. Более точные современные расчеты в приближении ССП (гл. 2) показывают, что плоские циклические сопряженные полиены с $4n$ π-электронами дестабилизируются при делокализации π-электронов. Не вдаваясь в существо и детали этих расчетов, кратко остановимся только на их методологии. В качестве стандарта для сравнения выбирается линейный сопряженный полиен с тем же числом атомов углерода и π-электронов, что и у циклического аналога — аннулена. Если энергия π-электронов циклического полиена ниже, чем у линейного полиена, аннулен относят к ароматическим. Так, например, энергия π-электронов бензола гораздо ниже, чем энергия π-электронов линейного 1,3,5-гексатриена. Если энергия π-электронов аннулена превышает энергию π-электронов линейного полиена, такой аннулен относят *к антиароматическим*. Подобный подход был развит в теоретических работах Р.Бреслоу и М.Дьюара, которые и ввели этот новый термин. Термин «антиароматический», естественно, относится не только к аннуленам, но также и к их катионам и анионам (см. табл. 12.1).

Простейшим примером антиароматических [4n]-аннуленов является циклобутадиен, для которого энергия дестабилизации по сравнению с бутадиеном-1,3 составляет около 20 ккал/моль. Другие [4n]-аннулены, начиная с циклооктатетраена ([8]-аннулена), предпочитают быть неплоскими полиенами для того, чтобы избежать дестабилизации, связанной с делокализацией π-электронов. Но многие ионы с малым размером цикла, содержащие

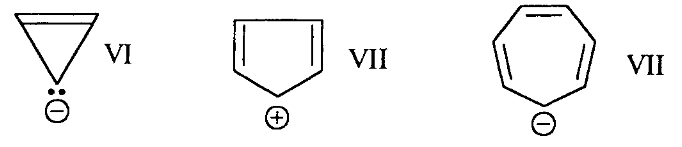
Таблица 12.1

Классификация сопряженных моноциклических полиенов, их анионов и катионов

Соединение	Число π-электронов	Соединение	Число π-электронов
Ароматические			
Циклопропенил-катион	2	Дианион циклооктатетраена	10
Циклопентадиенил-анион	6	Циклононатетраенил-анион	10
Бензол	6	Дианион [12]-аннулена	14
Циклогептатриенил-катион	6	Дианионы [16]-аннулена	18
[22]-аннулен	22	[18]-аннулен	18
Антиароматические		*Неароматические*	
Циклопропенил-анион	4	Циклогептатриенил-анион	8
Циклобутадиен	4	Циклооктатетраен	8
Циклопентадиенил-катион	4	[10]-аннулен	10

$4n$ π-электронов, следует считать антиароматическими, так как они не могут стать неплоскими.

К их числу, несомненно, следует отнести циклопропенил-анион (VI), циклопентадиенил-катион (VII), циклогептатриенил-анион (VIII) и некоторые другие ионы:



Циклопропенил-анион несравненно менее стабилен, чем циклопропил-анион, хотя формально циклопропенил-анион близок к аллильному аниону. Циклопропенил-анион невозможно получить из циклопропена, так как не существует основания такой силы, чтобы отщепить протон от циклопропена. С помощью циклической вольтамперометрии (специального электрохимического метода) удалось при низкой температуре осуществить следующий цикл превращений:

циклопропенил-катион $\underset{-\bar{e}}{\overset{+\bar{e}}{\rightleftharpoons}}$ циклопропенил-радикал $\underset{-\bar{e}}{\overset{+\bar{e}}{\rightleftharpoons}}$ циклопропенил-анион

На основании этих данных CH-кислотность циклопропена была оценена величиной pK_a порядка 61–62, которая намного больше, чем для любого алкана (гл. 3). Дестабилизация циклопропенил-аниона может быть легко проиллюстрирована с помощью следующего, достаточно убедительного, примера. Трифенилциклопропен при обработке амидом натрия в жидком аммиаке превращается в гексафенилбензол, при этом не удается зафиксировать образование трифенилциклопропенил-аниона:

$$\text{(C}_6\text{H}_5)_3\text{-циклопропен} \xrightarrow[\text{NH}_{3\,жидк.}]{\text{NaNH}_2} [\text{бициклопропил: H, H, 5 C}_6\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_5] \longrightarrow \text{C}_6(\text{C}_6\text{H}_5)_6$$

Трифенилциклопропен имеет $pK_a \sim 50$, эта величина намного выше, чем для трифенилметана pK_a 31,5; см. гл. 3, ч. 1). Величина pK_a для триалкилциклопропенов превышает 60.

Циклопентадиенил-катион, подобно циклопропенил-аниону, содержит 4π-электрона. Метод МОХ предсказывает для него энергию стабилизации 1,24 β.

Реальная ситуация сильно отличается от той, которую предсказывает теория МОХ. При взаимодействии пентафенилциклопентадиенола или гексахлорциклопентадиена с BF_3 или SbF_5 образуется полностью замещенный циклопентадиенил-катион в триплетной форме:

Сам циклопентадиенил-катион был получен при ионизации 5-бромциклопентадиена с помощью пятифтористой сурьмы при –196 °С, он быстро разлагается при повышении температуры:

Его ЭПР-спектр показывает, что циклопентадиенил-катион в основном состоянии представляет собой триплетную частицу со структурой плоского пятиугольника.

Циклогептатриенил-анион, содержащий восемь π-электронов, был получен при действии сплава калия и натрия на 7-метоксициклогептатриен или 7-трифенилметилциклогептатриен в ТГФ при –20 °С:

Этот анион неустойчив и, по-видимому, представляет собой триплетный бирадикал. Получены также и некоторые другие макроциклические антиароматические ионы с $4n$ π-электронами. К их числу можно отнести дианион [18]-аннулена, содержащий двадцать π-электронов и дианион [14]-аннулена с шестнадцатью π-электронами (табл. 12.1). Антиароматический характер макроциклических ионов быстро ослабевает, поскольку они легко могут принять неплоскую конфигурацию, устраняющую дестабилизацию как следствие делокализации электронов. Макроциклические ионы с $4n$ π-электронами действительно существуют в виде смеси конфигурационных изомеров.

12.6. КОНДЕНСИРОВАННЫЕ АРОМАТИЧЕСКИЕ УГЛЕВОДОРОДЫ

Правило Хюккеля об ароматичности $(4n+2)$ π-электронной системы выведено и, строго говоря, применимо для моноциклических систем. На полициклические конденсированные системы оно может быть перенесено при условии, что общие для двух циклов связи не вносят серьезных возмущений в π-электронную систему по сравнению с соответствующими аннуленами, а лишь обеспечивают необходимую копланарность. При таком подходе бициклические углеводороды нафталин или азулен рассматриваются как электронные аналоги [10]-аннулена с десятью π-электронами, в которых общая для двух циклов углерод-углеродная связь жестко закрепляет плоскую конфигурацию всей молекулы, что благоприятствует делокализации π-электронов.

π-Электронная энергия конденсированных углеводородов действительно ниже, чем у соответствующих аннуленов, и нафталин и азулен обладают ярко выраженными ароматическими свойствами, но нафталин бесцветен, а азулен окрашен в темно-синий цвет, поскольку в его электронное строение существенный вклад вносит биполярная структура, представляющая собой сочетание ядер аниона циклопентадиенила и катиона тропилия:

нафталин

азулен

Из трициклических систем ароматическими являются аналоги [14]-аннулена — антрацен и фенантрен. Сам [14]-аннулен некопланарен и поэтому неароматичен:

антрацен

фенантрен

Эмпирическое распространение правила Хюккеля оправдано для любых плоских конденсированных систем, имеющих атомы, общие

для двух циклов, например для тетрацена (нафтацена), пентацена, бифенилена, трифенилена и других конденсированных углеводородов:

тетрацен

пентацен

бифенилен

трифенилен

хризен

пицен

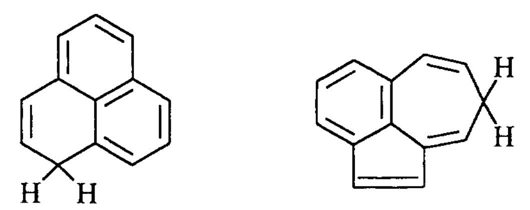
Однако для соединений, имеющих атомы, общие для трех циклов, правило Хюккеля неприменимо. Так, например, аценафтилен, пирен и перилен имеют соответственно 12, 16 и 20 π-электронов, т.е. не подчиняются формуле $4n + 2$, хотя и являются ароматическими углеводородами:

аценафтилен

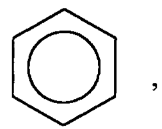
пирен

перилен

Для строгих выводов об ароматичности этих и других углеводородов необходимо провести расчет с помощью метода Хюккеля или другого квантово-химического приближения для того, чтобы определить число связывающих, несвязывающих и разрыхляющих орбиталей. Другие конденсированные трициклические углеводороды, имеющие один атом углерода, общий для всех трех циклов, такие, как фенален (перинафтен) или другой трициклический углеводород, неароматичны, однако их катион и анионы обладают ароматическими свойствами:

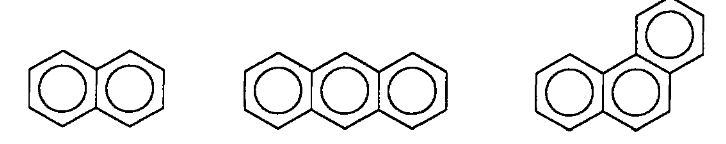


Структурную формулу бензола было бы логично изображать в виде



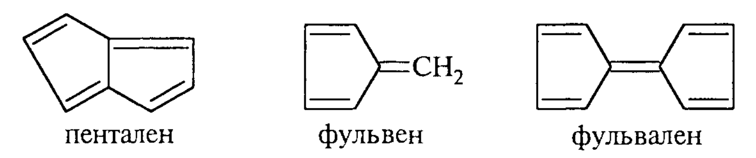
где сплошное кольцо символизирует секстет π-электронов. Эта формула часто употребляется в химической литературе. Однако с целью сохранения обычных представлений о четырехвалентности углерода химики до сих пор пользуются и формулой Кекуле, отчетливо сознавая ее достоинства и недостатки.

Изображение строения нафталина, антрацена, фенантрена и других конденсированных углеводородов с помощью формул с кругом в центре шестиугольника может привести к явному недоразумению, если каждый круг считать изображением шести π-электронов:



При такой форме записи нафталин должен иметь двенадцать, а не реальных 10 π-электронов, антрацен и фенантрен — по 18, а не по 14 π-электронов, из которых в действительности состоит π-электронная система этих молекул. Тем не менее такие формулы используются в химической литературе, но в этом случае имеется в виду не изображение числа π-электронов, а лишь отражение того

факта, что каждое кольцо носит ароматический, а не насыщенный или непредельный характер. Следует признать, что ароматические соединения являются тем классом веществ, где химики испытывают наибольшие затруднения в выражении структуры молекул наиболее адекватными структурными формулами. Для графического изображения строения ароматических соединений мы будем использовать как формулу Кекуле и ее аналоги, так и формулу с кругом внутри правильного шестиугольника. Для создания единой шкалы ароматичности конденсированных полициклических ароматических углеводородов необходимо предсказать их относительную устойчивость. Общепринятой оценкой устойчивости является энергия стабилизации в пересчете на один π-электрон ароматической системы. Энергия стабилизации, получаемая расчетами по методу МОХ, равна разности между общей энергией π-электронов и значением ее для эквивалентного числа локализованных двойных связей в гипотетическом полиене, для которого используется эмпирическое значение энергий. Для конденсированных и особенно для небензоидных сопряженных систем метод МОХ дает неудовлетворительные результаты. Он предсказывает энергии делокализации одного и того же порядка как для нестабильных систем типа пенталена, фульвена, так и для стабильных ароматических углеводородов:



Кроме того, расчет по методу МОХ приводит к неверному выводу о большей ароматической стабилизации фенантрена, тетрацена, антрацена, пирена по сравнению с бензолом и нафталином, а также о большей стабильности нафталина по сравнению с бензолом. Такое несоответствие теории и фактического материала приводит к необходимости аргументированного выбора независимых критериев ароматичности. Только такой подход может служить надежной основой для современной теории ароматичности.

12.7. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ АРОМАТИЧНОСТИ И АНТИАРОМАТИЧНОСТИ

В предыдущих разделах проводился тезис, что ароматичность представляет собой особую стабилизацию делокализованной циклической π-системы, содержащей $(4n + 2)$ π-электронов (см.

табл. 12.1). Эта «особая стабилизация» не проявляется в случае ($4n$) π-электронных циклических π-систем. Для небольших циклов такие системы дестабилизированы, т.е. являются «антиароматическими». Однако вывод об особой стабилизации требует определенных экспериментальных доказательств. В связи с этим вопрос о выборе надежных экспериментальных критериев ароматичности приобретает принципиальную важность.

Прежде всего отметим, что в качестве критериев ароматичности должны использоваться характеристики, описывающие основное состояние вещества. Поэтому в качестве главного критерия ароматичности нельзя, например, использовать какие-либо данные по реакционной стабильности, как это часто делали до недавнего времени.

Реакционная способность зависит не только от энергии основного, но и от энергии переходного состояния, и $\Delta G^{\neq}$ определяется разностью свободных энергий исходного и переходного состояний. Кроме того, механизм реакции может включать несколько стадий, каждая из которых характеризуется своей энергией переходного состояния. Наконец, механизм реакции может существенно изменяться для различных классов ароматических соединений. Все это заставляет рассматривать данные по реакционной способности как абсолютно ненадежный критерий ароматичности. Этого недостатка лишены определенные физические критерии. К числу наиболее важных физических критериев ароматичности относятся термодинамические, магнитные и структурные свойства сопряженных циклических полиенов.

12.7.1. ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Выигрыш энергии за счет делокализации π-электронов по всей замкнутой цепи сопряжения является необходимым и достаточным условием ароматичности и должен служить самым надежным термодинамическим критерием при количественной оценке ароматичности. Сложность использования энергетических критериев заключается в несовершенстве самих термодинамических методов определения степени ароматичности сопряженного циклического полиена. Главная трудность состоит в том, что энергию реального ароматического соединения приходится сопоставлять с энергией несуществующей гипотетической частицы, имеющей локализованные двойные и простые связи. Разность энергий ароматического и соответствующего ему циклического соединения с локализованными связями называют *эмпирической энергией резонанса*, или *эмпирической энергией делокализации*. Рассмотрим этот подход на конкретном примере оценки ароматичности бензола.

При гидрировании циклогексена до циклогексана выделяется 28,6 ккал/моль энергии. Теплота гидрирования гипотетического 1,3,5-циклогексатриена с локализованными двойными связями должна быть в три раза больше и составлять 85,8 ккал/моль:

$$\text{циклогексен} + H_2 \xrightarrow{Pt} \text{циклогексан} + \Delta H^\circ;\ \Delta H^\circ = -28{,}6\ \text{ккал/моль}$$

Реальная теплота гидрирования бензола до циклогексана равна 49,8 ккал/моль:

$$\text{бензол} + 3\,H_2 \xrightarrow{Pt} \text{циклогексан} + \Delta H^\circ;\ \Delta H^\circ = -49{,}8\ \text{ккал/моль}$$

Таким образом, бензол стабильнее, чем гипотетический 1,3,5-циклогексатриен, на 36 ккал/моль. Эта разность получила название *энергии резонанса*, или *энергии делокализации бензола*. Так как эта величина получена не расчетным путем, а экспериментально, ее обычно называют эмпирической энергией резонанса, или эмпирической энергией делокализации бензола. Не следует отождествлять эмпирическую энергию делокализации в 36 ккал/моль с полной энергией стабилизации бензола по сравнению с 1,3,5-циклогексатриеном. На самом деле делокализация π-электронов обеспечивает гораздо большую стабилизацию бензола относительно циклогексатриена.

Дополнительная энергия стабилизации бензола относительно 1,3,5-циклогексатриена возникает вследствие того, что для превращения самого циклогексатриена с различной длиной одинарных и двойных связей в другой гипотетический циклогексатриен с равными длинами всех углерод-углеродных связей 1,397 Å тоже требуется затратить энергию. Двойные связи при этом удлиняются, а одинарные укорачиваются с образованием полностью симметричной гексагональной структуры Кекуле. Следовательно, полная энергия стабилизации бензола равна сумме эмпирической энергии делокализации плюс энергия для деформации связей 1,3,5-циклогексатриена и превращения его в симметричную структуру Кекуле.

Согласно расчетам, на это нужно еще 27 ккал/моль. Общая энергия делокализации при превращении локализованного 1,3,5-циклогексатриена в реальный бензол равна примерно 63 ккал/моль. Эта величина получила название вертикальной энергии резонанса, или энергии делокализации. Соотношение между эмпирической энергией делокализации и полной энергией делокализации по-

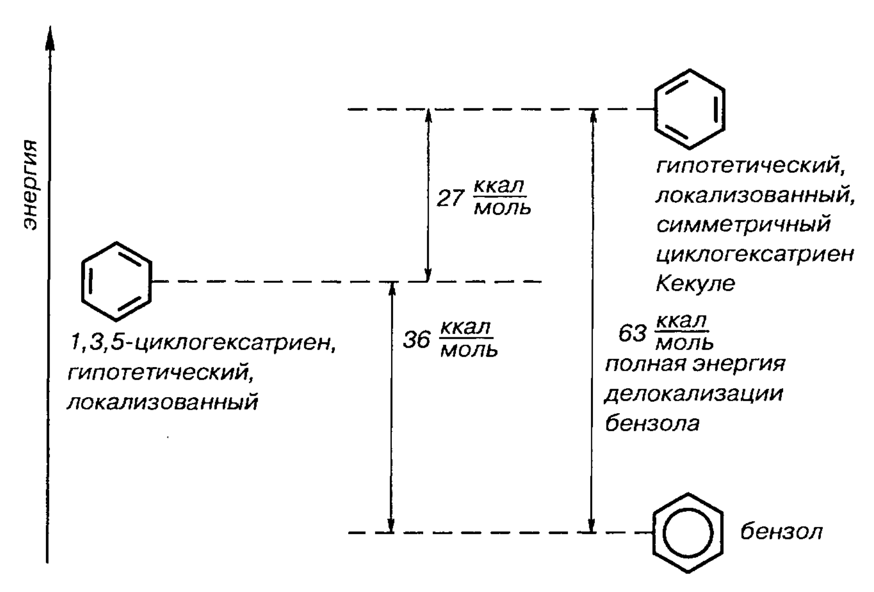


Рис. 12.4. Энергия делокализации бензола

казано на рис. 12.4. Энергия делокализации характеризует термодинамическую стабильность бензола.

При использовании энергии делокализации как критерия ароматичности возникают две проблемы. Одна из них связана с неопределенностью в оценке теплоты образования гипотетического циклического полиена, а другая заключается в корректной оценке вкладов сжатия σ-связей и π-делокализации в значение общей энергии делокализации. Решение первой, более важной проблемы состоит в разумном выборе модельных соединений, которые позволяли бы рассчитать энергию неароматического стандарта. Чтобы избежать неопределенности при расчете энергии гипотетических циклических полиенов как объектов сравнения, решено было заменить их реальными ациклическими полиенами с открытой цепью. Для расчета теплот атомизации (теплот, необходимых для фрагментации на отдельные атомы) сопряженных циклических полиенов был использован метод ССП, а для расчета теплот атомизации линейных полиенов — суммирование энергий двойных и простых углерод-углеродных связей, постоянных для ациклических полиенов. Разность теплот атомизации сопряженного циклического и ациклического полиенов называют энергией резонанса Дьюара. Деление на число π-электронов дает величину энергии делокализации в пересчете на один электрон (ЭДОЭ). Этот параметр гораздо лучше, чем величина энергии делокализации (ЭД) по Хюккелю (также в пересчете на один электрон), согласуется с фактическими данными. Рассчитанная

величина ЭДОЭ имеет наивысшее значение для бензола и понижается при переходе к конденсированным ароматическим соединениям; для фульвена она близка к нулю, а для циклобутадиена приобретает отрицательное значение. Формулируя новый *индекс ароматичности* ЭДОЭ, Дьюар отказался одновременно и от гипотетических циклических полиенов в качестве эталона сравнения, и от метода МОХ для расчета энергии. Однако принципиально важным моментом является не изменение метода расчета, а изменение эталона сравнения. При расчете по методу Хюккеля, но с использованием в качестве эталона сравнения линейных полиенов вместо циклических также наблюдается хорошее соответствие с фактическими данными. Выведенный при таком способе расчета новый энергетический индекс ароматичности в пересчете на один электрон получил название ЭДНОЭ (энергия делокализации новая одноэлектронная):

$$\text{ЭДНОЭ} = (E_{\pi} - E_{\text{станд}})/N,$$

где E_{π} — полная энергия; $E_{\text{станд}}$ — энергия стандартного линейного полиена; N — число π-электронов.

В табл. 12.2 приведены значения величин ЭД; ЭДОЭ и ЭДНОЭ для многих ароматических, неароматических и антиароматических углеводородов. Значения ЭД в пересчете на один π-электрон выражены, как это принято, в единицах резонансного интеграла β; другие энергетические индексы ароматичности ЭДОЭ и ЭДНОЭ выражены в электрон-вольтах (эВ).

Величины ЭДОЭ и ЭДНОЭ позволяют провести грань между ароматическими, неароматическими и антиароматическими соединениями. Ароматическими считаются такие соединения, у которых величины ЭДОЭ и особенно ЭДНОЭ положительны, так как делокализация π-электронов в цикле обеспечивает выигрыш энергии. Соединения с ЭДНОЭ, близкие к нулю, рассматриваются как неароматические. Антиароматические соединения характеризуются отрицательным значением параметра ЭДНОЭ, поскольку для них делокализация π-электронов вызывает дестабилизацию молекулы (табл. 12.2).

Энергетические характеристики, получаемые в результате квантово-химических расчетов, следует рассматривать в качестве наиболее надежных и универсальных количественных критериев ароматичности, позволяющих составить единую шкалу ароматичности. Все другие критерии, к сожалению, не позволяют этого сделать даже для серии соединений с очень близкой структурой. Это относится в первую очередь к структурным критериям ароматичности.

Таблица 12.2

Энергетические индексы ароматичности ЭД; ЭДОЭ и ЭДНОЭ для некоторых ароматических, неароматических и антиароматических углеводородов

Соединение	Структурная формула	ЭД на один π-электрон (β)	Энергия делокализации на один π-электрон	
			ЭДОЭ, эВ	ЭДНОЭ, эВ
1	2	3	4	5
Бензол		0,333	0,145	0,065
Нафталин		0,368	0,132	0,055
Антрацен		0,380	0,114	0,047
Фенантрен		0,389	0,138	0,055
Тетрацен		0,385	0,101	0,042
Пентацен		0,388	0,091	0,038
Пирен		0,407	0,131	0,051
Перилен		0,404	0,131	0,056
Азулен		0,336	0,017	0,023
Фульвен	$=CH_2$	0,244	0,008	-0,02
Циклобутадиен		0,000	-0,193	-0,268

Продолжение таблицы 12.2

1	2	3	4	5
Бензоциклобутадиен		0,298	-0,054	-0,027
Пентален		0,307	0,001	-0,018
Пиридин	N	—	0,151	—
Пиррол	N H	—	0,062	—
Фуран	O	—	0,011	—
Тиофен	S	—	0,047	—
Хинолин	N	—	0,143	—
Индол	N H	—	0,103	—

12.7.2. СТРУКТУРНЫЕ КРИТЕРИИ

Ароматические соединения отличаются от неароматических особой геометрией молекулы. Образование замкнутой π-электронной системы обусловливает тенденцию к копланарному расположению атомов углерода и к выравниванию связей в ароматическом цикле. Поскольку в настоящее время существуют надежные экспериментальные методы определения геометрических параметров молекулы, копланарность и степень выравненности связей могут быть использованы в качестве критериев ароматичности. Для установления молекулярной структуры главными являются дифракционные методы: дифракции рентгеновских лучей, электронов и нейтронов. Среди них ведущее место, бесспорно, принадлежит первому из этих методов. В последние годы в разви-

тии рентгеноструктурного анализа произошли такие качественные изменения, которые превратили его в обычный, абсолютно доступный способ установления строения, сравнимый по сложности с ЯМР высокого разрешения на нескольких ядрах.

Требование планарности ароматического цикла вытекает из необходимости параллельности осей атомных *p*-орбиталей для их эффективного перекрывания (топология Хюккеля, подробнее см. гл. 25, ч. 3). В плоских ароматических углеводородах длины углерод-углеродной связи существенно отличаются от межатомного расстояния в соединениях с локализованными углерод-углеродными связями. Напомним, что длина простой связи между атомами углерода в зависимости от типа гибридизации составляет $C_{sp^3} - C_{sp^3}$ 1,544 Å (в алмазе и алканах), $C_{sp^3} - C_{sp^2}$ 1,504 Å (в пропилене), $C_{sp^2} - C_{sp^2}$ 1,466 Å (в бутадиене-1,3) и 1,475 Å (в циклооктатетраене).

Длина двойной углерод-углеродной связи в этилене составляет 1,330 Å. В бензоле все углерод-углеродные связи равноценны с длиной 1,397 Å, т.е. больше двойной, но меньше простой связи.

Полная эквивалентность длин углерод-углеродных связей в циклических сопряженных полиенах была бы, конечно, идеальным критерием ароматичности. Однако помимо бензола она наблюдается только для моноциклических ионов $C_3H_3^+$; $C_5H_5^-$, $C_7H_7^+$.

Для всех остальных карбоциклических ароматических соединений и гетероциклических соединений углерод-углеродные связи различаются по длине и могут быть как длиннее, так и короче, чем в бензоле. Так, например, в нафталине связь C(1)–C(2) укорочена до 1,371 Å, а связь C(2)–C(3) удлинена до 1,41 Å по сравнению с бензолом, так же как и связь C(1)–C(9) — 1,42 Å. Та же закономерность наблюдается в антрацене, тетрацене, пентацене и других ценах, где связь C(1)–C(2) значительно короче, чем связь C(2)–C(3). В фенантрене длина связи C(9)–C(10) составляет всего 1,350 Å, тогда как длина связи C(10)–C(10a) равна 1,453 Å. В ароматических [18]-, [22]- и других мостиковых анненах углерод-углеродные связи также не равны по длине. Таким образом, эквивалентность углерод-углеродных связей не может рассматриваться в качестве серьезного критерия ароматичности циклических сопряженных полиенов.

Однако между ароматическими и неароматическими полиеновыми соединениями наблюдается отчетливо выраженное различие: в неароматических соединениях наблюдается альтернирование длин связей, соответствующее альтернированию двойных и простых связей, тогда как для ароматических соединений харак-

терно отсутствие альтернирования длин связей. Это в равной мере характерно как для ароматических аннуленов, так и для конденсированных углеводородов. Длины связей в ароматических соединениях могут быть вычислены с помощью эмпирической линейной зависимости между длиной π-связи l (в Å) и ее порядком p, рассчитываемым методами МО, которая дает хорошее совпадение с экспериментальным значением. Структурные критерии, базирующиеся на прямом измерении параметров молекулы, безусловно, дают ценную объективную информацию о ее строении, позволяющую различать ароматические и неароматические соединения. Однако универсальных количественных структурных критериев, пригодных для установления на этой основе единой шкалы ароматичности, не существует.

12.7.3. МАГНИТНЫЕ КРИТЕРИИ

При помещении вещества в однородное магнитное поле с напряженностью H_0 в системе электронов индуцируются токи, которые в свою очередь генерируют магнитное поле с напряженностью $H_1 = H_0 \chi_M$, где χ_M — магнитная восприимчивость, отнесенная к единице количества вещества. Для диамагнитных веществ, т.е. соединений, не содержащих неспаренных электронов, индуцированное магнитное поле направлено противоположно внешнему, и магнитная восприимчивость χ_M всегда отрицательна. Так как электронная система органических соединений практически никогда не обладает сферической симметрией, индуцированное магнитное поле анизотропно, т.е. изменяет свои характеристики в зависимости от направления в пространстве. Особенно ярко это выражено в ароматических соединениях, где помимо эффекта локальной анизотропии возникает так называемый «кольцевой ток» из-за наличия замкнутой системы π-электронов.

Для плоских ароматических молекул анизотропия проявляется в том, что магнитная восприимчивость, измеренная по оси, перпендикулярной плоскости цикла, всегда значительно больше, чем измеренная в его плоскости. Мерой анизотропии диамагнитной восприимчивости служит разность между составляющими $\Delta\chi_M = \Delta\chi_M$ (перпенд.) — χ_M (парал.). Поскольку магнитная анизотропия ароматических соединений в значительной степени определяется наличием замкнутой π-электронной оболочки, неоднократно предпринимались попытки использовать ее в качестве количественного критерия ароматичности. Эти попытки оказались безуспешными, так как только часть $\Delta\chi_M$ обусловлена циркуляцией электронов в пределах молекулярного остова, а около полови-

ны анизотропии следует отнести за счет локализованных вкладов (т.е. локальной анизотропии). Трудности количественного разделения вкладов кольцевого тока и локальной анизотропии в сочетании с экспериментальными трудностями самого метода резко ограничивают использование анизотропии диамагнитной восприимчивости в качестве количественного критерия ароматичности.

Наиболее простым и надежным методом определения ароматичности является определение положения сигналов протонов сопряженного циклического полиена в спектрах ЯМР. Ароматические соединения характеризуются наличием диамагнитного кольцевого тока, индуцируемого внешним магнитным полем с напряженностью H_0. Соединения, способные удерживать диамагнитный кольцевой ток, называются *диатропными*. Как уже было отмечено, индуцированный кольцевой ток в свою очередь вызывает возникновение внутреннего локального магнитного поля, перпендикулярного к кольцу и направленного противоположно внешнему магнитному полю. Это локальное магнитное поле усиливает внешнее поле H_0 снаружи кольца и направлено против него внутри кольца (рис. 12.5). В результате все внешние протоны ароматического кольца дезэкранируются и вступают в резонанс при более низких значениях H_0, что эквивалентно смещению их сигналов в область более слабого поля. Протоны, расположенные внутри кольца, напротив, экранируются и резонируют при более высоких значениях H_0, т.е. смещаются в область более сильного поля. Таким образом, диамагнитная анизотропия кольца служит удобным критерием для определения ароматичности с помощью такого доступного метода, как спектроскопия ПМР.

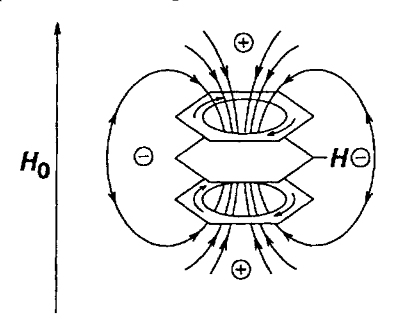


Рис. 12.5. Электронная плотность, кольцевой ток и силовые линии магнитного поля бензольного кольца

ПМР-спектр ароматического [18]-аннулена при –70 °С содержит две группы сигналов протонов. Сигналы в области слабого поля при δ ~ 9,3 м.д. отвечают двенадцати внешним протонам, тогда как сигналы в сильном поле при δ = –3 м.д. соответствуют шести внутренним протонам кольца, подверженным сильному экранирующему влиянию возбужденного магнитного поля. Эффект кольцевого тока доказывает ароматичность [18]-аннулена. Еще более убедительным примером применения спектроскопии ПМР для установления ароматического характера циклического полиена служит ПМР-спектр мостикового 1,6-метано[10]-аннулена, со-

держащего метиленовый мостик, фиксирующий плоское строение десятичленного цикла полиена. ПМР-спектр этого соединения содержит группу сигналов для восьми внешних протонов с центром при δ = 7–7,2 м.д. и узкий синглет двух протонов метиленовой группы внутри кольца при δ = –0,5 м.д., резко смещенных в сильное поле:

[18]-аннулен

1,6-метаноциклодекапентаен

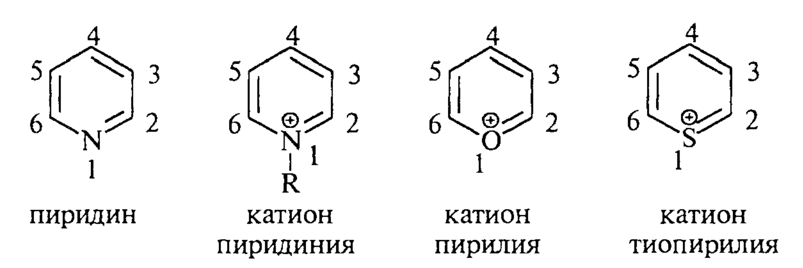
Антиароматичность аннулена также можно установить с помощью ПМР-спектров. Главным критерием антиароматичности является наличие парамагнитного кольцевого тока, поэтому соединения, способные удерживать парамагнитный кольцевой ток при действии внешнего поля, называются *паратропными*. Циркуляция π-электронов в паратропном (антиароматическом) аннулене происходит в противоположном направлении по сравнению с ароматическими соединениями. Справедливость этих рассуждений была доказана на примере ПМР-спектра [16]-аннулена. В этом антиароматическом соединении наблюдается обратное расположение сигналов внешних и внутренних протонов. В ПМР-спектре при –120 °С сигналы четырех внутренних протонов смещаются в сторону слабого поля в области 10,5 м.д., а двенадцати внешних протонов — в сильное поле в области 5,4 м.д.

Такие особенности химических сдвигов протонов аннуленов можно принять за доказательство ароматичности или антиароматичности. Для корректных выводов, естественно, следует использовать модельные соединения, в которых нельзя ожидать возникновения кольцевого тока. Необходимо, однако, отметить, что данные ЯМР-спектроскопии непригодны для количественного сопоставления степени ароматичности различных ароматических систем, и их можно рассматривать как чисто качественный критерий ароматичности.

Термодинамические, структурные и магнитные критерии в совокупности дают надежные экспериментальные доказательства явления ароматичности. Энергетические критерии наиболее универсальны и надежны для создания единой шкалы ароматичности, но соотнесение их с экспериментальными данными нередко вызывает затруднения. Структурные критерии дают объективную картину, построенную только на экспериментальной основе, но определение их еще довольно сложно, и сами по себе они не позволяют построить шкалу ароматичности. Магнитные критерии легко доступны и используются для качественной диагностики ароматичности. Оценка ароматичности имеет важное значение не только для понимания свойств соединений в основном состоянии, но и для интерпретации данных по реакционной способности ароматических соединений (гл. 13).

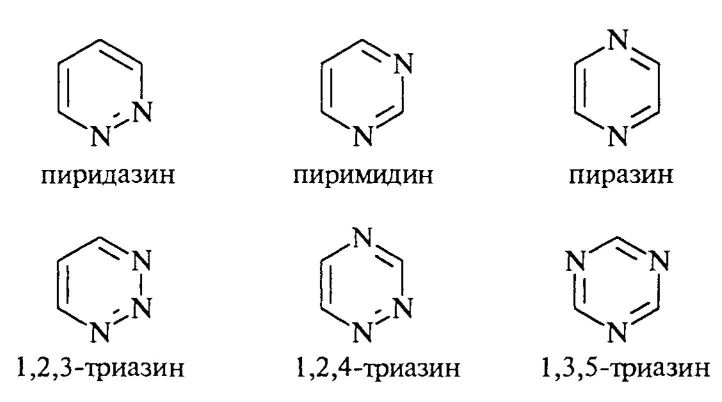
12.8. АРОМАТИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Все многообразие ароматических гетероциклических соединений может быть формально произведено из карбоциклических ароматических соединений двумя способами. В одном из них =CH-группа карбоцикла заменяется на гетероатом, способный предоставить в ароматическую систему один электрон, находящийся на *p*-орбитали, аксиальной плоскости цикла. Другой способ создания ароматического гетероцикла заключается в замене формально двойной углерод-углеродной связи C=C на гетероатом, имеющий неподеленную пару *p*-электронов, которая принимает участие в создании ароматической π-электронной системы. К гетероатомам и группам, изоэлектронным группе =CH−, относятся =N−; $\equiv\overset{\oplus}{N}-R$; $=\overset{\oplus}{O}-$; $=\overset{\oplus}{S}-$, вносящие один *p*-электрон в образование ароматической π-электронной системы. Замена =CH-группы в бензоле на эти группы приводит к шестичленным гетероциклам: пиридину, ионам пиридиния, пирилия и тиопирилия:

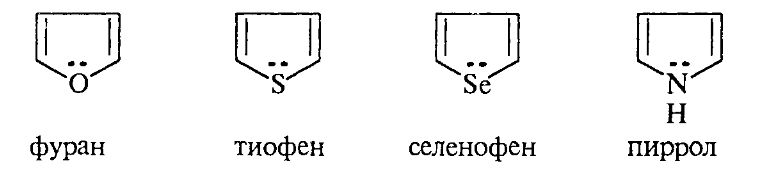


В пиридине атомы C(2) и C(6), C(3) и C(5) попарно эквивалентны, но атом C(4) отличается от всех остальных атомов углерода. Соответственно этому различаются по длине связи C(2)−N (1,34 Å); C(2)−C(3) (1,39 Å) и C(3)−C(4) (1,40 Å). Атом азота пиридина находится в sp^2-гибридном состоянии, его неподеленная пара электронов располагается на sp^2-гибридной орбитали и не принимает участия в создании ароматического секстета *p*-электронов. Наличие неподеленной пары электронов у азота обусловливает свойства пиридина как типичного третичного амина.

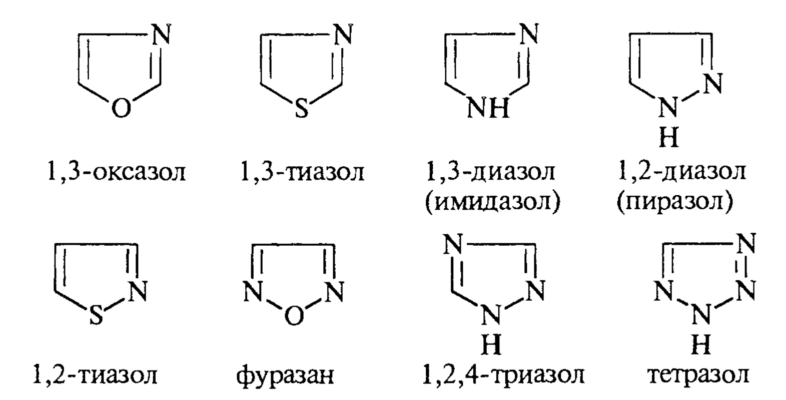
Замена двух =CH-групп на два атома азота в зависимости от их взаимного расположения приводит к азинам: пиридазину, пиримидину и пиразину, а замена трех =CH-групп — к триазинам:



Группировка −CH=CH− в бензоле может быть замещена на гетероатомы и группы —$\ddot{O}$—; —$\ddot{S}$—; —$\ddot{S}$e—; −$\ddot{N}$H; −$\ddot{N}$R− в этом случае неподеленная пара *p*-электронов гетероатома включается в создание ароматического секстета π-электронов. Такая замена приводит к наиболее известным пятичленным гетероциклам: фурану, тиофену, селенофену и пирролу:



Введение второго гетероатома вместо группы −CH=CH− приводит к потере ароматичности, но и дальнейшая замена одной или нескольких групп =CH− «пиридиновыми» атомами азота =$\ddot{N}$− приводит к азолам — пятичленным ароматическим соединениям, содержащим два, три или четыре гетероатома:



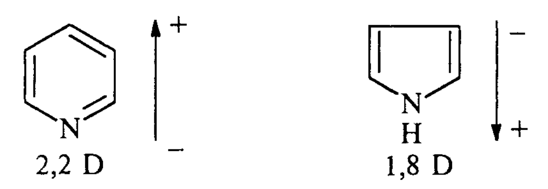
Аналогичные замены возможны во всех ароматических полициклических соединениях, причем наряду с другими могут быть заменены и атомы углерода, общие для двух циклов. Ниже приведены некоторые наиболее важные конденсированные ароматические гетероциклические соединения:

Поскольку в полициклических соединениях на гетероатомы могут быть заменены атомы углерода разных циклов и в самых различных комбинациях, число возможных гетероциклических соединений исключительно велико.

Хотя введение гетероатома в карбоциклическую ароматическую систему не нарушает замкнутости электронной оболочки, оно отражается, и весьма значительно, на распределении электронной плотности. Характер влияния гетероатома резко различается в зависимости от того, сколько электронов (один или два) вносит он в ароматическую π-электронную систему. Пиридин, пиримидин и пиразин поляризованы таким образом, что на атомах азота оказывается избыток, а на атомах углерода дефицит (недостаток) π-электронной плотности. Пиридин дезактивирован в отношении реакций электрофильного замещения по сравнению

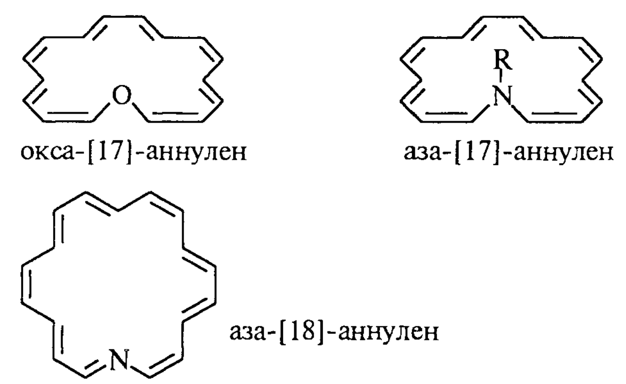
с бензолом (гл. 13). В отличие от пиридина в пирроле на атомах углерода электронная плотность выше, чем на атоме азота. Пиррол более активен в реакциях электрофильного замещения, чем бензол. Дипольные моменты пиридина и пиррола хорошо объясняют это различие.

Дипольный момент пиридина равен 2,2 D, и азот является отрицательным концом диполя, в то время как в пирроле с дипольным моментом 1,8 D азот служит положительным концом диполя:



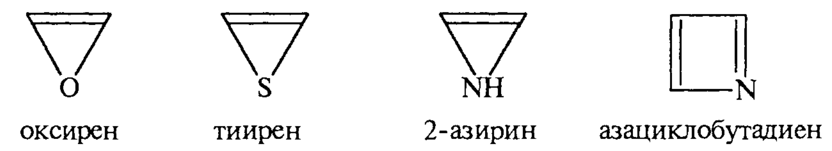
Гетероциклы, подобные пиридину, в которых электронная плотность на атомах углерода понижена, называются π-дефицитными гетероциклическими соединениями. К ним относятся пиридин, пиримидин, пиридазин, пиразин, катионы пирилия и тиопирилия, триазины и др. Пятичленные гетероциклы (пиррол, фуран и тиофен) можно рассматривать как π-избыточные ароматические системы. Индексы ароматичности ЭДОЭ для некоторых гетероциклов приведены в табл. 12.2. Согласно этому критерию, 5-членные гетероциклы менее ароматичны, чем бензол, но пиридин и хинолин по ароматичности сравнимы с бензолом.

Помимо гетероциклических систем, содержащих в каждом кольце по шесть π-электронов, известны многочисленные примеры ароматических $(4n + 2)$ π-элеткронных гетероциклических соединений, в которых $n > 1$. Известны гетероциклические аналоги ароматических аннуленов. В качестве примеров приведем окса-[17]-аннулен, аза-[17]-аннулен, аза-[18]-аннулен, изоэлектронные ароматическому [18]-аннулену:



Другим наглядным примером ароматического гетероаннулена является мостиковый гомохинолин, изоэлектронный 1,6-метано[10]-аннулену, содержащий 10 π-электронов:

Помимо гетероциклических соединений, проявляющих типично ароматические свойства, имеются антиароматические и неароматические гетероциклы. К антиароматическим $4n$ π-электронным гетероциклическим соединениям относятся оксирен, тиирен, 2-азирин и азациклобутадиен:



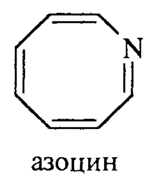
Из них в индивидуальном виде получен лишь тиирен. Этот простейший антиароматический гетероцикл образуется при низкотемпературном фотолизе винилентритиокарбоната при –265 °C в аргонной матрице, он стабилен лишь ниже –250 °C:

$h\nu$; -265°C, аргон → + CS_2

Гетероциклические системы оксепина, тиепина и 1-H-азепина, изоэлектронные циклооктатетраену, следует отнести к неароматическим соединениям:

Подобно циклооктатетраену, оксепин непланарен и существует в виде равновесной смеси двух конформеров:

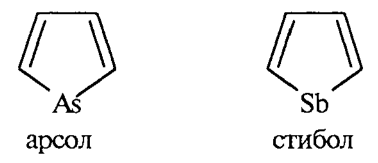
Все приведенные соединения проявляют свойства типичных полиенов, так же как и неароматический азоцин:



азоцин

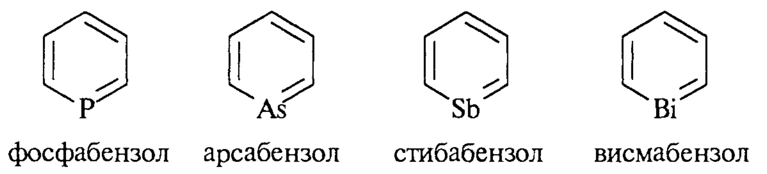
Азоцин, как и циклооктатетраен, легко восстанавливается калием до планарного ароматического дианиона.

Замена гетероатома азота в пирроле на другие элементы V группы Периодической системы (As, Sb) приводит к арсолу и стиболу, не проявляющих ароматических свойств:



арсол стибол

Аналогично замена азота в пиридине на фосфор, мышьяк, сурьму и висмут приводит к неароматическим гетероциклам:



фосфабензол арсабензол стибабензол висмабензол

12.9. ПОЛУЧЕНИЕ АРОМАТИЧЕСКИХ УГЛЕВОДОРОДОВ

Главным источником ароматических углеводородов (аренов) в настоящее время является нефть, хотя в недалеком прошлом эту роль выполнял каменный уголь. В основе промышленного получения ароматических углеводородов лежат реакции дегидрирования циклоалканов и дегидроциклизации алканов. Эти процессы получили название каталитического риформинга нефти. В качестве катализатора обычно используют платину, нанесенную на окись алюминия высокой степени чистоты в количестве 0,5–1% по массе, из-за чего сам процесс часто называют платформингом. Смесь паров бензиновой фракции углеводородов нефти и водорода пропускают над Pt/Al_2O_3 при 450–550 °C и давлении от 10 до 40 атм ($1 \cdot 10^6 - 4 \cdot 10^6$ Па). В этих условиях ароматические углеводороды получаются в результате трех основных типов реакций:

1) дегидрирования циклогексана и его гомологов:

$$\text{метилциклогексан} \xrightarrow[500°C;\ 20\ атм]{Pt/Al_2O_3} C_6H_5CH_3 + 3H_2;$$

2) дегидроизомеризации гомологов циклопентана:

$$\text{1,2-диметилциклопентан} \xrightarrow[550°C;\ 30\ атм]{Pt/Al_2O_3} C_6H_5CH_3 + 3H_2;$$

3) дегидроциклизации алканов, имеющих шесть и более атомов углерода:

$$CH_3(CH_2)_6CH_3 \xrightarrow[550°C;\ 20-30\ атм]{Pt/Al_2O_3} o\text{-}C_6H_4(CH_3)_2 + C_6H_5CH_2CH_3 + 4\ H_2.$$

Реакции, лежащие в основе каталитического риформинга, эндотермичны, а это требует применения сравнительно высоких температур. В этих условиях наряду с образованием ароматических углеводородов в результате более глубоких процессов деструкции на катализаторе откладывается кокс, что приводит к отравлению катализатора. Для того чтобы этого избежать, каталитический риформинг проводят под давлением водорода. В результате каталитического риформинга доля аренов, которая в исходном нефтяном сырье не превышает 10–15%, возрастает до 50–65%. Каталитический риформинг важен еще и в том отношении, что за счет роста содержания ароматических углеводородов в продуктах риформинга резко возрастает октановое число бензина, используемого в двигателях внутреннего сгорания. Индивидуальные арены — бензол, толуол, ксилол и другие — выделяют при перегонке продуктов риформинга на высокопроизводительных ректификационных колоннах. В настоящее время около 90% бензола и его гомологов получается в промышленности в результате каталитического риформинга нефти.

В последние годы разработаны другие способы получения бензола из его гомологов. Один из них заключается в гидродеметилировании толуола. Толуол в настоящее время производится в количестве, превышающем его потребности. Поэтому часть толуола превращают в бензол при нагревании смеси толуола и водорода до 700–750 °С под давлением в 35–70 атм:

$$C_6H_5CH_3 + H_2 \xrightarrow[35-70\ \text{атм}]{700-750^\circ C} C_6H_6 + CH_4$$

В присутствии катализаторов кислотной природы удается осуществить и диспропорционирование толуола до бензола и смеси *орто*-, *мета*- и *пара*-ксилолов, которую разделяют перегонкой:

$$C_6H_5CH_3 \xrightarrow{\text{цеолит; } 480-500^\circ C} C_6H_6 + o\text{-}C_6H_4(CH_3)_2 + m\text{-}C_6H_4(CH_3)_2 + p\text{-}C_6H_4(CH_3)_2$$

Хотя значение каменного угля как источника ароматических углеводородов за последние тридцать лет резко сократилось до 10–20%, тем не менее коксование каменного угля продолжает оставаться важнейшим источником ароматических соединений. Некоторые ароматические углеводороды получают в промышленности только таким путем. При коксовании каменного угля при 1000–1200 °С образуются кокс (75% исходной массы угля), коксовый газ (300 $м^3$ на 1 т угля), каменноугольная смола (2–4% от массы угля) и аммиачная вода. Коксовый газ содержит 30–40 г/$м^3$ аренов: бензола, толуола и ксилолов, а также метан, водород, этилен, окись и двуокись углерода, азот. Из каменноугольной смолы фракционной перегонкой при 80–170 °С дополнительно получают бензол, толуол, ксилолы, этилбензол, мезитилен, стирол и пиридин.

Фракционной перегонкой при более высокой температуре 170–250 °С получают нафталин, 1- и 2-метилнафталины, бифенил, фенол, крезолы и др. При 270–360 °С отгоняются антрацен, фенантрен, тетрацен, аценафтен, флуорен, а также гетероциклические соединения: индол, хинолин, изохинолин и другие ароматические соединения. Из остатка перегонкой в вакууме удается выделить хризен, пирен, акридин, карбазол и ряд других полициклических соединений. Из одной тонны каменноугольной смолы получается 8–10 кг бензола, до 2 кг толуола, 0,3 кг ксилолов, 40–60 кг нафталина, 5–10 кг антрацена и т.д. Всего в каменноугольной смоле идентифицировано около пятисот соединений, но предполагают, что общее их число достигает десяти тысяч.

Наиболее общим методом получения алкилбензолов является алкилирование бензола по Фриделю–Крафтсу с помощью алкилгалогенидов, спиртов или алкенов:

$$C_6H_6 + RX \xrightarrow{AlCl_3} C_6H_5R + HX.$$

Реакции Фриделя–Крафтса подробно будут рассмотрены в гл. 13. Другим классическим способом синтеза алкилбензолов является реакция Вюрца–Фиттига (1864), заключающаяся в конденсации смеси арилгалогенида и алкилгалогенида под действием металлического натрия в эфире или другом индифферентном растворителе:

$$C_6H_5Br + 2Na + CH_3(CH_2)_nCH_2Br \xrightarrow[\text{эфир}]{20^\circ C} C_6H_5CH_2(CH_2)_nCH_3 \quad (40\text{–}65\%).$$

Наилучшие результаты достигаются при использовании арилбромидов и первичных алкилбромидов. Выход алкилбензолов резко уменьшается для вторичных алкилбромидов и алкилйодидов, третичные алкилгалогениды не вступают в эту реакцию. Такая последовательность реакционной способности становится понятной при рассмотрении механизма реакции. Первоначально из арилгалогенида и натрия образуется арилнатрий. Арилнатрий затем выступает в роли нуклеофильного агента в реакции бимолекулярного нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода алкилгалогенида с образованием алкилбензола:

$$ArBr + 2Na \longrightarrow ArNa + NaBr,$$

$$ArNa + RCH_2Br \longrightarrow ArCH_2R + NaBr.$$

Вторичные алкилгалогениды преимущественно, а третичные нацело подвергаются элиминированию под действием такого сильного основания, как арилнатрий.

В качестве типичного конкретного примера реакции Вюрца–Фиттига приведем получение *н*-бутилбензола из 1-бромбутана и бромбензола:

$$C_6H_5Br + CH_3(CH_2)_2CH_2Br + 2Na \xrightarrow[\text{эфир, } 20^\circ C]{}$$

$$\longrightarrow \underset{(65\%)}{C_6H_5CH_2(CH_2)_2CH_3} + 2NaBr.$$

Согласно современной терминологии, реакция Вюрца–Фиттига исторически была первым примером большой группы реакций кросс-сочетания. Этот термин объединяет реакции, в которых при взаимодействии металлорганических соединений с арил- или алкилгалогенидами происходит сдваивание двух несимметричных радикалов:

$$R^1M + R^2X \longrightarrow R^1R^2 + MX$$

M= Li, Mg, Al, Hg, Sn и др.

Такого рода процессы чрезвычайно широко применяются в современном органическом синтезе, где в качестве катализаторов используются комплексы переходных металлов — палладия, никеля, циркония и др. Реакции кросс-сочетания на комплексах переходных металлов будут рассмотрены в гл.27.

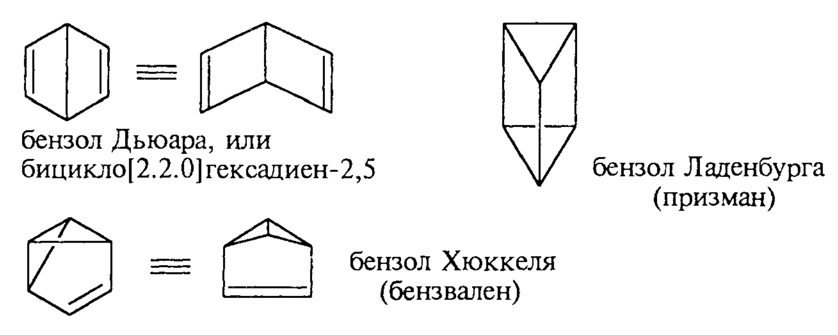
Получение алкилбензолов при восстановлении жирноароматических кетонов амальгамированным цинком по Клемменсену описано в гл.16:

$$ArC(=O)R + Zn(Hg) + HCl \longrightarrow ArCH_2R\ .$$

12.10. ПОЛУЧЕНИЕ ВАЛЕНТНЫХ ИЗОМЕРОВ БЕНЗОЛА

Теоретическое рассмотрение валентных изомеров бензола будет дано в гл.26 (часть 4) при описании внутримолекулярных перегруппировок. В данном разделе будут рассмотрены методы синтеза и основные химические свойства валентных изомеров бензола.

При обсуждении строения бензола ранее уже было отмечено, что во второй половине XIX в. помимо формулы Кекуле для него было предложено несколько других альтернативных структурных формул, важнейшими из которых являются формулы Дьюара, Ладенбурга и Хюккеля:



На протяжении почти ста лет эти структурные формулы рассматривались исключительно как плод изощренного и богатого воображения химиков-органиков, не способные к реальному существованию в качестве валентных изомеров бензола. Однако в период 1963–1973 гг. все они были получены благодаря блестящим работам Ван-Тамелена, Вильцбаха, Катца и других исследователей.

Первый неплоский валентный изомер бензола — 2,5-бицикло[2.2.0]гексадиен — был получен в 1963 г. в результате окислительного декарбоксилирования ангидрида бицикло[2.2.0]гексен-5-дикарбоновой-2,3 кислоты тетраацетатом свинца или электролитическим декарбоксилированием этой же кислоты по Кольбе:

$Pb(OAc)_4$ (20–40%) электролиз $h\nu$

Наиболее простым в синтетическом отношении методом получения производных бензола Дьюара является тримеризация диалкилацетиленов под действием галогенидов алюминия в хлористом метилене:

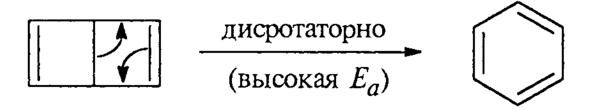
$$2\ CH_3-C\equiv C-CH_3 \xrightarrow[CH_2Cl_2]{AlBr_3} \left[\ \text{(CH}_3)_4\text{C}_4 \rightarrow AlBr_3\ \right] \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{CH_3C\equiv CCH_3} \text{гексаметилбицикло[2.2.0]гексадиен } (CH_3)_6C_6$$

Бензол Дьюара — бицикло[2.2.0]гексадиен-2,5 — изомеризуется в обычный бензол; при 20 °С полупериод превращения составляет два дня, а при 90 °С эта изомеризация протекает за 30 мин. Гексаметилпроизводное бензола Дьюара гораздо более стабильно, полупериод его превращения в гексаметилбензол при 120 °С составляет 105 ч, а при 20 °С он совершенно стабилен.

Таким образом, неожиданно оказалось, что бензол Дьюара очень медленно превращается в нормальный бензол, несмотря на то что термодинамически нормальный изомер на 70 ккал/моль стабильнее. Причина состоит в кинетических затруднениях. Превращение бензола Дьюара в нормальный бензол — это так называемая электроциклическая реакция, которая, согласно правилам сохранения орбитальной симметрии Вудварда–Гофмана (гл. 25, ч. 3), при термической активации должна протекать конротаторно, т.е. таким образом, что в результате ее будет образовываться 1,3,5-циклогексатриен, содержащий одну *транс*-двойную связь:

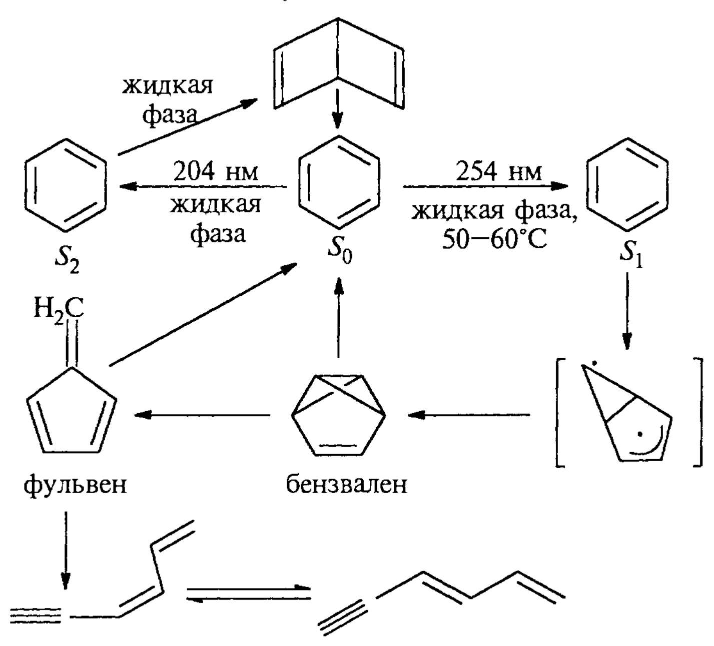
Такая структура циклогексатриена совершенно нереальна, и поэтому реакция вынуждена идти по запрещенному по орбитальной симметрии дисротаторному пути, т.е. с высокой энергией активации:



Бензол Дьюара и его производные представляют собой обычные неплоские бициклические диены. Они окисляются перкислотами с образованием моно- и диэпоксидов, восстанавливаются диимидом и выполняют роль диенофила в реакциях диенового синтеза.

Другой валентный изомер бензола — бензвален — был получен при облучении бензола в жидкой фазе УФ-светом с длиной волны 254 нм (ртутная лампа), соответствующей третьему длинноволновому максимуму поглощения в УФ-спектре бензола. Облучение бензола светом с длиной волны 254 нм первоначально переводит молекулу бензола из основного состояния S_0 в первое синглетное возбужденное состояние S_1 в результате $\pi - \pi^*$- перехода. Синглетная форма S_1 далее превращается в бензвален. Об-

лучение жидкого бензола УФ-светом при 160—205 нм приводит к образованию смеси бензола Дьюара, фульвена и бензвалена. При фотолизе бензола в газовой фазе образуются смесь фульвена и *цис-* и *транс*-изомеров 1,3-гексадиен-5-ина. Было установлено, что бензол Дьюара получается из другой возбужденной формы S_2 бензола. Все происходящие при этом превращения могут быть выражены с помощью следующей схемы:



Изящный синтез бензвалена из циклопентадиенилида лития выполнен Катцем в 1971 г., что сделало его вполне доступным углеводородом:

$$Li^{\oplus} + CH_2Cl_2 + CH_3Li \longrightarrow \quad (45\%) .$$

Интересно отметить, что в отличие от бензола бензвален чрезвычайно взрывоопасен, он относительно стабилен только в растворе, где полупериод превращения его в бензол составляет 48 ч при 20 °C.

Наиболее труднодоступным валентным изомером бензола оказался призман. Синтез его из бензвалена включает несколько стадий:

$\xrightarrow[CH_3OH-H_2O]{KOH}$ $\xrightarrow{h\nu, 35°C}$ (11%) .

Призман чрезвычайно взрывчат и нестабилен. Все валентные изомеры бензола лишены ароматических свойств.

12.11. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АРОМАТИЧЕСКИХ УГЛЕВОДОРОДОВ

В теоретическом и практическом отношениях наибольший интерес представляет большая группа реакций электрофильного замещения в ароматическом кольце аренов. Эти реакции будут подробно рассмотрены в гл. 13. В этом же разделе основное внимание будет уделено процессам, в которых происходит разрушение ароматического секстета электронов, а также реакциям цепного радикального галогенирования и окисления боковых цепей алкилбензолов.

12.11.1. СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ГАЛОГЕНИРОВАНИЕ БЕНЗОЛА И АЛКИЛБЕНЗОЛОВ

Бензол не подвергается свободнорадикальному замещению под действием хлора или брома, которое является типичной реакцией для алканов и циклоалканов. Энергия связи С—Н в бензоле составляет 110 ккал/моль, что значительно превышает энергию вторичной СН-связи в алканах (95 ккал/моль). Поэтому уже первая стадия предполагаемого цепного радикального замещения оказывается эндотермической, что препятствует процессу замещения:

$$C_6H_6 + Cl^{\bullet} \longrightarrow C_6H_5^{\bullet} + HCl + \Delta H°;\ \Delta H° = +7 \text{ ккал/моль} .$$

Энергетически предпочтительнее оказывается радикальное присоединение хлора к бензолу с образованием гексахлорциклогексана. Для этого соединения возможно восемь пространственных изомеров. Один из них, так называемый γ-изомер, является инсектицидом (гексахлоран, линдан, гаммексан). Его содержание в смеси изомеров не превышает 18%:

$$C_6H_6 + 3Cl_2 \xrightarrow{h\nu} C_6H_6Cl_6 \text{ (гексахлоран)} + \text{другие изомеры} .$$

В настоящее время гексахлоран снят с производства ввиду его высокой токсичности для животных и человека.

В отличие от бензола толуол хлорируется на свету или в присутствии перекиси только по метильной группе с образованием первоначально бензилхлорида, а затем бензальхлорида и бензилтрихлорида:

$$C_6H_5CH_3 + Cl_2 \xrightarrow{h\nu} \underset{\text{бензилхлорид}}{C_6H_5CH_2Cl} \xrightarrow[h\nu]{Cl_2} \underset{\text{бензальхлорид}}{C_6H_5CHCl_2} \xrightarrow[h\nu]{Cl_2} \underset{\text{бензилтрихлорид}}{C_6H_5CCl_3}$$

Столь резкое различие в поведении бензола и толуола объясняется очень большим отличием в энергиях связи С—Н для бензола и метильной группы толуола. Энергия связи С—Н метильной группы толуола составляет всего 87 ккал/моль, что обусловлено более высокой стабильностью бензильного радикала $C_6H_5\dot{C}H$ по сравнению с фенильным радикалом $C_6H_5^{\bullet}$. Стабильность бензильного радикала объясняется сопряжением неспаренного электрона, расположенного на *p*-орбитали, с *p*-электронами ароматического кольца (гл. 2, ч. 1). По существу, стабилизация бензильного радикала аналогична стабилизации аллильного радикала.

Обе стадии цепного радикального хлорирования толуола экзотермичны:

$$C_6H_5-CH_3 + Cl^{\bullet} \longrightarrow HCl + C_6H_5-CH_2^{\bullet} + \Delta H^{\circ}$$
$$\Delta H^{\circ} = -18 \text{ ккал/моль}$$

$$C_6H_5-CH_2^{\bullet} + Cl_2 \longrightarrow C_6H_5-CH_2Cl + Cl^{\bullet} + \Delta H^{\circ}$$
$$\Delta H^{\circ} = -12 \text{ ккал/моль}$$

При взаимодействии бензильного радикала с молекулой хлора получается только бензилхлорид. Два других возможных продукта — *орто-* и *пара*-изомеры хлорметиленциклогексадиенов — вообще не образуются, поскольку при этом происходит разрушение ароматического секстета в результате эндотермической реакции хлора с бензильным радикалом по ароматическому кольцу:

$$C_6H_5CH_2^{\bullet} + Cl_2 \not\longrightarrow (H)(Cl)C_6H_4{=}CH_2 + Cl^{\bullet} + \Delta H^{\circ}$$

$$\Delta H^{\circ} = +24 \text{ ккал/моль} .$$

Свободнорадикальное бромирование толуола на свету или в присутствии перекиси бензоила приводит к бензилбромиду. Также бромируются обе метильные группы *о*-ксилола:

$$o\text{-}C_6H_4(CH_3)_2 + 2Br_2 \xrightarrow[125°C]{h\nu} o\text{-}C_6H_4(CH_2Br)_2 \quad (50\%) ,$$

$$o\text{-}C_6H_4(CH_2Br)_2 + 2Br_2 \xrightarrow[175°C]{h\nu} o\text{-}C_6H_4(CHBr_2)_2 \quad (75\text{–}80\%) .$$

Для высших алкилбензолов радикальное хлорирование на свету имеет весьма ограниченную область применения, так как этот процесс отличается невысокой региоселективностью. Так, например, при хлорировании этилбензола хлором на свету при 300 °С образуется 44% 1-хлор-2-фенилэтана и 56% 1-хлор-1-фенилэтана:

$$C_6H_5CH_2CH_3 + Cl_2 \xrightarrow[300°C]{h\nu} \underset{(56\%)}{C_6H_5CH(Cl){-}CH_3} + \underset{(44\%)}{C_6H_5CH_2CH_2Cl} .$$

Селективность несколько возрастает при понижении температуры, но полностью устранить образование 2-хлор-1-фенилэтана в газовой фазе не удается. Применение другого источника атомарного хлора в цепном радикальном хлорировании — хлористого сульфурила или *трет*-бутилгипохлорита (гл. 4, ч. 1) — принципиально не изменяет ситуацию. Пропилбензол при хлорировании *трет*-бутилгипохлоритом, так же как и этилбензол при хлорировании с помощью SO_2Cl_2, образует смесь всех возможных изомерных продуктов монохлорирования:

$$C_6H_5CH_2CH_2CH_3 + (CH_3)_3C{-}O{-}Cl \xrightarrow[40^\circ C]{(C_6H_5COO)_2O}$$

$$\longrightarrow \underset{(65\%)}{C_6H_5\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}H{-}CH_2CH_3} + \underset{(25\%)}{C_6H_5CH_2\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}HCH_3} + \underset{(10\%)}{C_6H_5CH_2CH_2CH_2Cl}$$

$$C_6H_5CH_2{-}CH_3 + SO_2Cl_2 \xrightarrow[40^\circ C]{(C_6H_5COO)_2O}$$

$$\longrightarrow \underset{(80\%)}{C_6H_5\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}H{-}CH_3} + \underset{(20\%)}{C_6H_5CH_2CH_2Cl}\,.$$

В отличие от хлорирования бромирование селективно осуществляется исключительно в α-положение по отношению к бензольному кольцу. В препаративном отношении в качестве бромирующего агента удобнее всего использовать N-бромсукцинимид в CCl_4:

$$C_6H_5CH_2CH_3 \xrightarrow[CCl_4,\ 80^\circ C]{NBS(C_6H_5COO)_2O} C_6H_5{-}\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}H{-}CH_3 \quad (80\%)\,.$$

Различие в селективности хлорирования и бромирования связано с более высокой реакционной способностью атомарного хлора, а более реакционноспособный агент, как правило, менее селективен.

Все эти методы непригодны для прямого введения фтора в боковую цепь. Для этой цели был разработан универсальный способ замещения карбонильного кислорода на два атома фтора в реакции ароматических и алифатических альдегидов и кетонов с четырехфтористой серой SF_4:

$$ArCH{=}O + SF_4 \xrightarrow{100-130^\circ C} \underset{(70-90\%)}{ArCF_2H} + SOF_2$$

$$RCH{=}O + SF_4 \xrightarrow{100^\circ C} \underset{(60-80\%)}{RCHF_2} + SOF_2\,.$$

Карбоновые кислоты жирного и ароматического ряда в тех же условиях образуют трифториды:

$$RCOOH + 2SF_4 \xrightarrow{100-130^\circ C} \underset{(70-80\%)}{RCF_3} + 2SOF_2 + HF\,.$$

Большим недостатком этого метода являются высокая токсичность газообразного SF_4 (по токсичности SF_4 не уступает фосгену) и необходимость работы под давлением в автоклавах из нержавеющей стали. Этого недостатка лишен другой метод фторирования, где исходным реагентом является жидкий диэтиламинотрифторид серы $(C_2H_5)_2NSF_3$, который не требует применения давления и специальной аппаратуры:

$$O_2N-C_6H_4-COOH + 2(C_2H_5)_2NSF_3 \xrightarrow{100^\circ C}$$

$$\longrightarrow O_2N-C_6H_4-CF_3 + 2(C_2H_5)_2\overset{\oplus}{N}H_2F^{\ominus} + 2SOF_2 .$$

пара-Нитробензотрифторид может быть получен только таким способом, так как оба заместителя относятся к сильным дезактивирующим *мета*-ориентантам.

Один атом фтора в боковую цепь ароматических соединений можно ввести обычной реакцией бимолекулярного нуклеофильного замещения галогена с помощью комплекса фторида калия с 18-краун-6-полиэфиром:

$$C_6H_5CH_2Br + KF \xrightarrow[CH_3CN;\ 20-40\ ^\circ C]{18\text{-краун-6}} \underset{(100\%)}{C_6H_5CH_2F} + KBr$$

12.11.2. ОКИСЛЕНИЕ АРЕНОВ

Бензольное кольцо устойчиво к действию подавляющего большинства окислителей. Однако алкильные группы, присоединенные к бензольному кольцу, легко окисляются под действием таких окислительных агентов, как дихромат натрия в серной кислоте, оксид хрома (VI) в уксусной кислоте, перманганат калия или 20–40%-я азотная кислота. Наиболее часто для окисления боковых цепей используют соединения хрома (VI) и перманганат калия. Конечными продуктами окислительной деструкции боковых цепей являются ароматические карбоновые кислоты:

$$O_2N-C_6H_4-CH_3 \xrightarrow[100^\circ C]{Na_2Cr_2O_7 + H_2SO_4} \underset{(82-86\%)}{O_2N-C_6H_4-COOH}$$

$$o\text{-}C_6H_4(CH_3)_2 \xrightarrow[\text{вода, } 155^\circ C]{20\%\text{-я } HNO_3} o\text{-}CH_3C_6H_4COOH\ (53-55\%)$$

$$C_6H_5\text{-}CH_2(CH_2)_2CH_3 \xrightarrow[\text{вода, 100°C}]{KMnO_4,\ KOH} C_6H_5\text{-}COOH + CH_3CH_2COOH \quad (46\%)$$

$$C_6H_5\text{-}CH_3 \xrightarrow[\text{вода, 100°C}]{KMnO_4,\ KOH} C_6H_5\text{-}COOH \quad (80\%)$$

Детальный механизм этих окислительно-восстановительных реакций неизвестен. Предполагается, что в качестве интермедиата образуется бензильный катион, который затем превращается в эфир хромовой или марганцевой кислоты. Гидролиз эфира и последующее окисление бензилового спирта приводят к карбоновой кислоте. С этой схемой согласуется окисление алкилбензолов с длинной алкильной группой. Продуктами этой реакции оказываются бензойная и алифатическая карбоновая кислоты.

Если алкильная группа не содержит атомов водорода в α-положении по отношению к бензольному кольцу, такая *трет*-алкильная боковая группа не окисляется под действием $Na_2Cr_2O_7$ или $KMnO_4$ в кислой или нейтральной среде:

$$C_6H_5CH_2CH_2R \xrightarrow[K_2Cr_2O_7,\ H_2SO_4]{KMnO_4 \text{ или}} \left[C_6H_5\overset{\oplus}{C}HCH_2R\right] \xrightarrow{-H^{\oplus}}$$

$$\longrightarrow \left[C_6H_5CH{=}CHR\right] \xrightarrow{[O]} C_6H_5COOH + RCOOH$$

Так, например, *трет*-бутилбензол окисляется в очень жестких условиях перманганатом калия до триметилуксусной (пивалиновой) кислоты, т.е. окисляется само бензольное кольцо:

$$C_6H_5\text{-}C(CH_3)_3 \xrightarrow[t^\circ]{KMnO_4} (CH_3)_3C\text{-}C(=O)OH$$

Однако водная азотная кислота окисляет *трет*-алкильные группы до карбоксильной группы. Это указывает на различие механизмов окисления под действием ионов переходных металлов и азотной кислоты.

Дихромат натрия и перманганат калия нерастворимы в ароматических углеводородах, поэтому окисление идет в гетерогенных

условиях, что часто резко снижает выход продуктов окисления. Этого недостатка лишен метод межфазного переноса реагентов. Твердый перманганат калия частично растворяется в бензоле в присутствии 18-краун-6-полиэфира вплоть до концентрации 0,06 М. Такой раствор носит название «пурпурный бензол» и широко используется для окисления алкилбензолов:

$$C_6H_5{-}CH_3 \xrightarrow[\text{18-краун-6, бензол}]{KMnO_4} C_6H_5{-}COOH \quad (100\%$$

$$H_3C{-}C_6H_4{-}CH_3 \xrightarrow[\text{18-краун-6, бензол}]{KMnO_4} H_3C{-}C_6H_4{-}C(=O)OH \quad (78\%)$$

Аналогичный, но более сильный эффект дает использование двухфазной системы, состоящей из воды, алкилбензола, перманганата калия в качестве окислителя и бромида тетрабутиламмония в качестве катализатора межфазного переноса перманганат-иона. При эквимольном соотношении $KMnO_4$ и $N(C_4H_9)_4Br$ практически весь (95%) перманганат-ион находится в органической фазе.

Трехокись хрома CrO_3 в уксусном ангидриде является превосходным реагентом для окисления метильной группы аренов до альдегидной (гл.16). Дальнейшему окислению в кислоту препятствует образование геминального диацетата, который устойчив в этих условиях. Катализируемый кислотой гидролиз в водном спирте приводит к ароматическому альдегиду:

$$CH_3{-}C_6H_4{-}CH_3 \xrightarrow[(CH_3CO)_2O,\ H_2SO_4]{CrO_3} (OAc)_2HC{-}C_6H_4{-}CH(OAc)_2 \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[CH_3CH_2OH]{H_2O,\ H^{\oplus}} OHC{-}C_6H_4{-}CHO$$

(52%)
терефталевый диальдегид

Бензиловые спирты, подобно аллильным спиртам, гладко окисляются до альдегидов при применении в качестве окислителя свежеосажденной двуокиси марганца:

$$ArCH_2OH \xrightarrow[\text{бензол, 80°C}]{MnO_2} ArC(=O)H \quad (75{-}85\%),$$

$$C_6H_5CH(OH){-}CH(CH_3)_2 \xrightarrow[\text{бензол, 80°C}]{MnO_2} C_6H_5{-}C(=O){-}CH(CH_3)_2 \ . \quad (77\%)$$

Окисление конденсированных ароматических соединений приводит к различным продуктам в зависимости от используемого реагента и условий проведения реакции. Реагенты на основе Cr (VI) окисляют в кислой среде нафталин и алкилнафталины до нафтохинонов, тогда как дихромат натрия в водном растворе окисляет только алкильные группы. Окисление нафталина перманганатом калия в щелочной среде сопровождается разрушением одного ароматического кольца с образованием моноциклических дикарбоновых кислот:

CrO_3; CH_3COOH, 70°C (60%)

$Na_2Cr_2O_7$, H_2O; 250°C

COOH COOH

$KMnO_4$, KOH; H_2O; t°

COOH COOH + COOH COOH

(76%) (24%)

Нафтацен окисляется до фталевой и пиромеллитовой кислот щелочным раствором перманганата:

$KMnO_4$, KOH

COOH COOH + HOOC COOH HOOC COOH

фталевая кислота пиромеллитовая кислота

Антрацен гладко окисляется дихроматом натрия в серной кислоте или оксидом хрома (VI) в уксусной кислоте до антрахинона:

$Na_2Cr_2O_7$, H_2SO_4; 90°C

антрахинон

Аценафтен окисляется хромовым ангидридом в уксусной кислоте до смеси аценафтенхинона и нафталевой кислоты, более сильные окислители окисляют его до нафталевой (1,8-нафталиндикарбоновой) кислоты, реакцию очень трудно остановить на стадии образования аценафтенхинона:

$$\text{аценафтен} \xrightarrow[CH_3COOH]{CrO_3} \text{аценафтенхинон} + \text{1,8-нафталиндикарбоновая кислота}$$

аценафтенхинон 1,8-нафталиндикарбоновая кислота

Окисление жирноароматических соединений можно в принципе осуществлять таким образом, чтобы окислению кислородом воздуха подвергался карбанион, образующийся при депротонировании исходной С–Н-кислоты в индифферентной апротонной среде — ТГФ, ДМЭ. Целый ряд жирноароматических соединений с р$K_а$ ниже 33–35 удается окислить в системе КОН — 18-краун-6 — ТГФ до ароматических кислот, кетонов и триарилкарбинолов:

$$n\text{-}O_2NC_6H_4CH_3 + O_2 \xrightarrow[\text{ТГФ}]{\text{КОН; 18-краун-6}} n\text{-}O_2N\text{–}C_6H_4\text{–}COOH$$

$$C_6H_5CH_2C_6H_5 + O_2 \xrightarrow[\text{ТГФ}]{\text{КОН; 18-краун-6}} C_6H_5C(=O)C_6H_5 ,$$

$$(C_6H_5)_3CH + O_2 \xrightarrow[\text{ТГФ}]{\text{КОН; 18-краун-6}} (C_6H_5)_3COH .$$

Важнейшее промышленное значение имеют реакции прямого окисления *орто*- и *пара*-ксилолов кислородом воздуха до фталевой и терефталевой кислот соответственно в присутствии ацетата кобальта (III) в уксуснокислом растворе:

$$o\text{-}C_6H_4(CH_3)_2 + O_2 \xrightarrow[\text{CH}_3\text{COOH; 150–200°C; 4 МПа (40 атм)}]{(CH_3COO)_3Co;\ NaBr} \text{фталевый ангидрид} \quad (60\text{–}70\%)$$

$$H_3C\text{–}C_6H_4\text{–}CH_3 + O_2 \xrightarrow[\text{CH}_3\text{COOH; 150–200°C; 4 МПа (40 атм)}]{(CH_3COO)_3Co;\ NaBr} HOOC\text{–}C_6H_4\text{–}COOH$$

(98%)
терефталевая кислота

С окислением *орто*-ксилола до фталевого ангидрида до сих пор успешно конкурирует старый промышленный метод получения фталевого ангидрида парофазным окислением нафталина кислородом над катализатором V_2O_5, где выход фталевого ангидрида значительно выше:

$$C_{10}H_8 + O_2 \xrightarrow[400-450^\circ C]{V_2O_5} \text{фталевый ангидрид} \quad (85-90\%)$$

Фталевый ангидрид потребляется в огромных количествах анилинокрасочной промышленностью, а терефталевая кислота служит исходным сырьем для получения синтетического волокна полиэтиленгликольтерефталата (торговые названия: лавсан, терилен, дакрон, полиэфир; см. гл. 28, ч. 3).

12.11.3. КАТАЛИТИЧЕСКОЕ ГИДРИРОВАНИЕ АРЕНОВ

Ароматическое кольцо бензола гидрируется гораздо в более жестких условиях, чем двойная или тройная связь алкенов и алкинов. Это обусловлено стабилизацией ароматического кольца за счет делокализации π-электронов на трех связывающих орбиталях бензола. Для гидрирования бензола и его производных до производных циклогексана над никелем Ренея различной активности требуются температура 120–150 °C и давление порядка $1-1{,}5 \cdot 10^7$ Па (100–150 атм). Более эффективны катализаторы платиновой группы, среди которых наилучшие результаты достигаются с родием или рутением, нанесенными на уголь или окись алюминия.

Диалкилбензолы при гидрировании на Rh/C или Ru/C дают *цис*-изомер, хотя и в этом случае наблюдается в небольшой степени *цис*–*транс*-изомеризация:

$$C_6H_4(CH_3)_2 + H_2 \xrightarrow[100^\circ C;\ 30\ атм]{Rh/C} \textit{цис}\text{-}C_6H_{10}(CH_3)_2 + \textit{транс}\text{-}C_6H_{10}(CH_3)_2$$

9 : 1

Гидрирование на никеле Ренея не отличается стереоселективностью, всегда образуется смесь *цис*- и *транс*-изомеров, в которой преобладает термодинамически наиболее стабильный *транс*-изомер. Каталитическое гидрирование бензольного кольца невозможно остановить на первой или второй стадии, поскольку

циклогексадиены и циклогексены гидрируются с большей скоростью, чем ароматические соединения. Некоторые функциональные группы в бензольном кольце можно селективно гидрировать, не затрагивая ароматическую систему бензола. Так, например, *транс*-стильбен гладко восстанавливается в присутствии платины до 1,2-дифенилэтана, а анисовый альдегид гидрируется до *п*-метоксибензилового спирта, хотя, как известно, двойную связь в α, β-непредельных альдегидах и кетонах можно селективно гидрировать, не затрагивая карбонильной группы:

$$p\text{-}CH_3O\text{–}C_6H_4\text{–}CHO + H_2 \xrightarrow[\text{спирт}]{PtO_2;\ 20°C} p\text{-}CH_3O\text{–}C_6H_4\text{–}CH_2OH \quad (80\%)$$

Конденсированные ароматические соединения гидрируются легче, чем производные бензола. Нафталин последовательно гидрируется до 1,2,3,4-тетрагидронафталина (тетралина) или до декагидронафталина (декалина) над PtO_2 в уксусной кислоте или над никелем Ренея в спирте, где получается смесь *цис*- и *транс*-декалинов:

$$C_{10}H_8 + 2\,H_2 \xrightarrow[CH_3COOH;\ 50\ °C;\ 4\cdot10^5\ \text{Па (4 атм)}]{PtO_2} \text{тетралин}$$

$$\text{тетралин} + 3\,H_2 \xrightarrow[CH_3COOH;\ 100\ °C;\ 10\ \text{атм}]{PtO_2} \text{цис-декалин}$$

т.е.

цис-декалин

$$C_{10}H_8 + 5\,H_2 \xrightarrow[CH_3CH_2OH;\ 150\ \text{атм}]{Ni;\ 160°C} \text{цис-декалин} + \text{транс-декалин}$$

Антрацен и фенантрен гидрируются до 9,10-дигидропроизводных.

12.11.4. ВОССТАНОВЛЕНИЕ АРЕНОВ НАТРИЕМ В ЖИДКОМ АММИАКЕ ПО БЁРЧУ

А. Бёрч в 1944 г. открыл реакцию восстановления ароматического кольца раствором щелочного металла в жидком аммиаке в присутствии спирта как протонирующего агента. Открытие этой реакции произошло из-за случайного попадания спирта в раствор натрия в жидком аммиаке. Бензол восстанавливается до несопряженного циклогексадиена-1,4 в растворе натрия или лития в жидком аммиаке, содержащем этанол:

$$C_6H_6 \xrightarrow[NH_3\ (\text{жидк.});\ CH_3CH_2OH;\ -33°C]{Na} \text{циклогексадиен-1,4}\ (90\%)$$

Несопряженные циклические -1,4-диены очень трудно получить в индивидуальном виде любым другим способом. Для этой реакции предложен механизм, включающий последовательное образование анион-радикала, радикала и аниона циклогексадиена. Предполагается, что в первой стадии бензол восстанавливается до анион-радикала при переносе одного электрона от натрия на разрыхляющую орбиталь бензола.

Анион-радикал бензола содержит неспаренный электрон на нижней разрыхляющей π_4^*-орбитали (см. рис. 12.1) и поэтому дестабилизирован по сравнению с бензолом. Равновесие этого процесса смещено в сторону исходных реагентов. Далее анион-радикал протонируется спиртом с образованием 1,4-циклогексадиенильного радикала, который снова восстанавливается натрием до циклогексадиенильного аниона. Этот анион является сильным основанием и немедленно протонируется спиртом до циклогексадиена-1,4. Последняя стадия является по существу необратимой, что делает весь процесс в целом необратимым:

$$C_6H_6 + Na \rightleftharpoons [C_6H_6]^{\bullet\ominus}\ Na^{\oplus} \quad (1)$$

$$[C_6H_6]^{\bullet\ominus}\ Na^{\oplus} + C_2H_5OH \longrightarrow C_6H_7^{\bullet} + C_2H_5ONa \quad (2)$$

$$\text{C}_6\text{H}_7^{\bullet} \text{ (циклогексадиенильный радикал)} + Na \rightleftarrows \text{C}_6\text{H}_7^{\ominus}\ Na^{\oplus} \quad (3)$$

$$\text{C}_6\text{H}_7^{\ominus}\ Na^{\oplus} + CH_3CH_2OH \longrightarrow \text{1,4-циклогексадиен} + CH_3CH_2ONa \quad (4)$$

Циклогексадиенильный анион представляет собой амбидентный аллильный карбанион, протонирование которого по центральному атому углерода приводит к образованию несопряженного 1,4-диена. Сопряженный 1,3-диен, который должен был бы получиться при протонировании второго центра амбидентного аниона, либо не образуется совсем, либо получается в результате последующей изомеризации 1,4-диена в 1,3-диен, катализируемой этилат-ионом в течение длительного времени. Причина этой аномалии не ясна.

Влияние заместителей в бензольном кольце согласуется с приведенным выше механизмом. Скорость восстановления возрастает при наличии электроноакцепторных заместителей, и протонирование происходит в положения 1 и 4 бензольного кольца. При восстановлении бензамида или бензойной кислоты по Бёрчу образуются 2,5-циклогексадиен-1-карбоновая кислота или ее амид:

$$C_6H_5COOH \xrightarrow[2)\ H_3O^+;\ H_2O]{1)\ Na;\ NH_3;\ CH_3CH_2OH;\ -33^\circ C} \text{2,5-циклогексадиен-1-карбоновая кислота} \quad (90\text{–}95\%)$$

Электронодонорные заместители дезактивируют восстановление ароматического кольца и способствуют протонированию в положения 2 и 5:

$$C_6H_5CH_3 \xrightarrow[-33^\circ C]{Na;\ NH_3;\ CH_3CH_2OH} \text{1-метил-1,4-циклогексадиен} \quad (50\%)$$

Анизол восстанавливается в условиях реакции Бёрча до 1-метоксициклогексадиена-1,4:

$$\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_3 \xrightarrow{\text{Li, NH}_3\text{, (CH}_3)_3\text{COH}} \text{1-метоксициклогексадиен-1,4 (84\%)}$$

Это соединение является простым эфиром енола и при кислотном гидролизе превращается в 2-циклогексенон в результате перегруппировки β,γ-ненасыщенного кетона в изомерный ему α,β-енон:

$$\text{1-метоксициклогексадиен-1,4} \xrightarrow[\text{H}_2\text{O}]{5\%\ \text{H}_2\text{SO}_4\text{; 20° C}} [\text{циклогекс-3-енон}] \xrightarrow{\text{H}_3\text{O}^{\oplus}\text{; } t°} \text{циклогекс-2-енон}$$

Таким образом, восстановление простых эфиров фенолов по Бёрчу с последующим кислотным гидролизом является превосходным методом синтеза сопряженных циклогексенонов. Этот метод нашел широкое применение в органическом синтезе, особенно в синтезе стероидных половых гормонов:

$$\xrightarrow{\text{Li(Na); NH}_3\text{; C}_2\text{H}_5\text{OH}} \quad \xrightarrow[\text{0°C, H}_2\text{O}]{\text{H}_3\text{O}^{\oplus}} \quad \xrightarrow{\text{H}_3\text{O}^{\oplus}\text{; } t°}$$

При восстановлении циклических жирноароматических кетонов, содержащих алкоксигруппу, образуется енолят-ион, который может быть селективно алкилирован по ангулярному атому углерода:

$$\xrightarrow{\text{1) K; NH}_3} \quad (\text{O}^{\ominus}\ \text{K}^{\oplus}) \quad \xrightarrow{\text{CH}_3\text{I}} \quad (93\%)$$

Описанная выше реакция представляет собой универсальный метод введения ангулярной метильной группы в би- и полициклические соединения ряда стероидов.

Восстановление конденсированных ароматических соединений происходит ступенчато. При восстановлении нафталина натрием в жидком аммиаке и последующем протонировании метанолом образуется 1,4-дигидронафталин. Если при восстановлении одновременно вводить этанол и нафталин в раствор натрия в жидком аммиаке, получается 1,4,5,8-тетрагидронафталин (изотетралин) с выходом 80%:

$$\xrightarrow[2)\ CH_3OH]{1)\ Na;\ NH_3} \quad \xrightarrow{Na;\ NH_3;\ CH_3CH_2OH}$$

1,4-дигидронафталин; (80%) 1,4,5,8-тетрагидронафталин

Синтез мостикового 1,6-метано [10]-аннулена из 1,4,5,8-тетрагидронафталина описан в разделе 12.3.

Замещенные нафталины ведут себя подобно производным бензола. При наличии электроноакцепторной группировки в α-положении при восстановлении по Бёрчу образуются 1,4-дигидропроизводные, а при наличии электронодонорного заместителя — 5,8-дигидропроизводные. Восстановление по Бёрчу нашло практическое применение при синтезе тетралона-2 из 2-гидроксинафталина (2-нафтола):

$$\text{OH} \quad \xrightarrow{Na,\ NH_3,\ C_2H_5OH} \quad \text{O}$$

Восстановление нафталина в более жестких условиях литием в смеси этиламина и диметиламина или литием в этилендиамине при 0—20 °С приводит к смеси двух окталинов:

$$\xrightarrow[(CH_3)_2NH;\ CH_3CH_2NH_2]{Li} \quad (20\%) \quad + \quad (80\%)$$

Антрацен восстанавливается по Бёрчу сначала до 9,10-дигидроантрацена, а затем до 1,4,5,8,9,10-гексагидроантрацена.

Глава 13

ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЕ АРОМАТИЧЕСКОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ

Электрофильное замещение, несомненно, составляет самую важную группу реакций ароматических соединений. Вряд ли найдется какой-нибудь другой класс реакций, который так детально, глубоко и всесторонне исследован как с точки зрения механизма, так и с точки зрения широкого применения в органическом синтезе. Именно в области электрофильного ароматического замещения впервые была поставлена проблема связи между структурой и реакционной способностью, которая является основным предметом изучения в физической органической химии.

Электрофильные агенты, которые мы будем для простоты обозначать символом E^+, хотя наличие заряда не обязательно, так как электрофил может быть и незаряженной электронодефицитной частицей (например, SO_3, $Hg(OCOCH_3)_2$ и т.п.), условно могут быть разделены на три группы: сильные, средней силы и слабые.

1. *Сильные электрофилы*

Ион нитрония (нитроил-катион) NO_2^+, комплексы Cl_2 или Br_2 с различными кислотами Льюиса ($FeCl_3$, $AlBr_3$, $AlCl_3$, $SbCl_5$ и т.д.); H_2OCl^+, H_2OBr^+, RSO_2^+, HSO_3^+, $H_2S_2O_7$.

2. *Электрофилы средней силы*

Комплексы алкилгалогенидов или ацилгалогенидов с кислотами Льюиса ($RCl \cdot AlCl_3$, $RBr \cdot GaBr_3$, $RCOCl \cdot AlCl_3$ и др.); комплексы спиртов с сильными кислотами Льюиса и Бренстеда ($ROH \cdot BF_3$, $ROH \cdot H_3PO_4$, $ROH \cdot HF$).

3. *Слабые электрофилы*

Катионы диазония $ArN^+{\equiv}N$, иминия $CH_2{=}N^+H_2$, нитрозония (нитрозоил-катион) NO^+; оксид углерода(IV) CO_2 (один из самых слабых электрофилов).

Сильные электрофилы взаимодействуют с соединениями ряда бензола, содержащими как электронодонорные, так и практически любые электроноакцепторные заместители. Электрофилы второй группы реагируют с бензолом и его производными, содержащими электронодонорные (активирующие) заместители или атомы галогенов (слабые дезактивирующие заместители), но обычно не реагируют с производными бензола, содержащими сильные дезактивирующие электроноакцепторные заместители ($-NO_2$, $-SO_3H$, $-COR$, $-CN$ и др.). Наконец, слабые электрофилы взаимодействуют только с производными бензола, содержащими очень сильные электронодонорные заместители (+M)-типа ($-OH$, $-OR$, $-NH_2$, $-NR_2$, $-O^-$ и др.).

Хотя такое деление довольно условно и между электрофилами разных групп нет резких границ, оно позволяет предварительно оценить перспективность планируемого превращения.

13.1. ТИПЫ МЕХАНИЗМА ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО АРОМАТИЧЕСКОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

Теоретически для электрофильного замещения водорода в бензоле можно предположить два альтернативных механизма.

1. Одностадийное бимолекулярное замещение типа S_E2 (от английского substitution elecrophilic bimolecrlar), в котором атака электрофила происходит синхронно с разрывом связи С—Н:

переходное состояние (ПС)
(I)

Существенным в этом процессе является то, что ароматический секстет π-электронов бензола в ходе реакции сохраняется, и замещение происходит путем взаимодействия НСМО электрофила с ВЗМО связи С(ароматический)—Н:

В переходном состоянии образуется трехцентровая двухэлектронная связь между С, Н и тем атомом электрофила E^+, на котором плотность НСМО достаточно велика. Образование трехцентрового переходного состояния (I) не вызывает теоретических возражений. В самом деле, двухэлектронный трехцентровый фрагмент в этом переходном состоянии изоэлектронен ароматической π-системе циклопропенильного катиона, которая ароматична. Значит, переходное состояние (I) будет «ароматичным», т.е. не слишком высоким по энергии. Правда, «ароматичность» в данном случае будет не столь сильно выраженной, как для катиона циклопропенилия, поскольку ароматическую структуру образуют не π-орбитали, а Csp^2, $H1s$ и НСМО электрофила. Но топологически (т.е. без учета пространственной направленности орбитали) обе сравниваемые структуры эквивалентны.

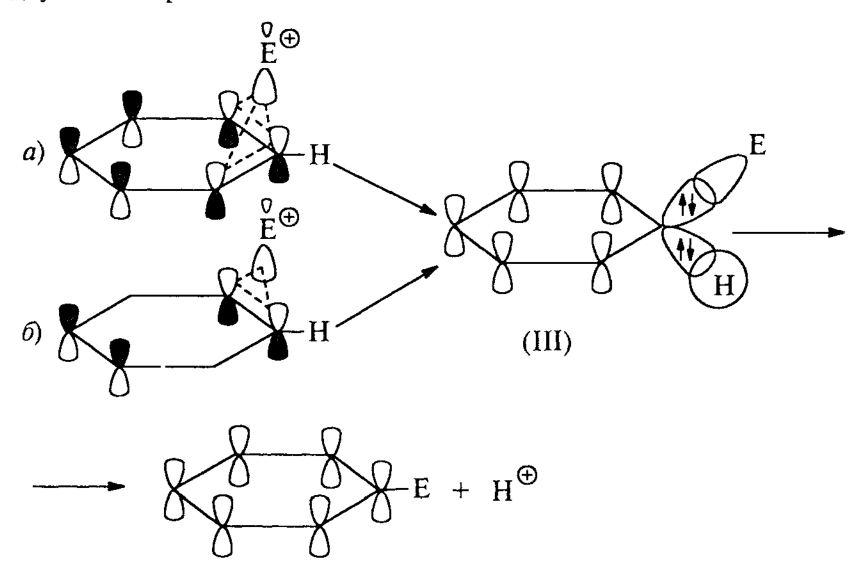
2. Двухстадийная реакция присоединения — отщепления с промежуточным образованием арениевого иона, называемого σ-комплексом:

$$C_6H_5\text{–H} + E^{\oplus} \rightleftharpoons \underset{\text{(II)}}{[C_6H_5(\text{H})(\text{E})]^{+}} \longrightarrow C_6H_5\text{–E} + H^{\oplus}$$

(II)

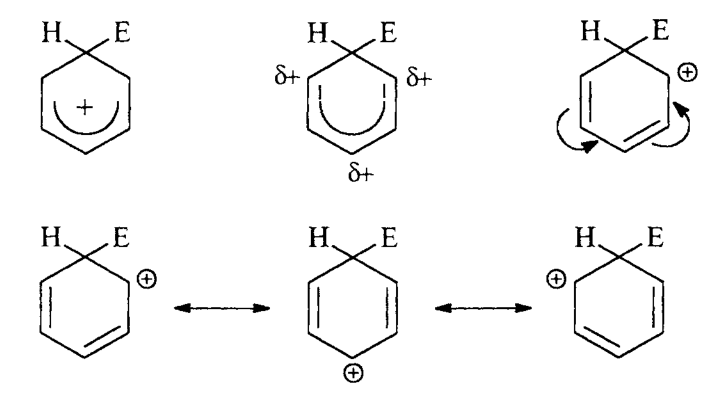
арениевый ион (σ-комплекс),
как правило, короткоживущий

Такой механизм получил название S_E(Ar), т.е. S_E (арениевый). В этом случае ароматическая 6-электронная π-система бензола в интермедиате (II) исчезает и заменяется на циклическую 4-электронную сопряженную систему пентадиенильного катиона ($C{=}C{-}C{=}C{-}C^+$), а на второй стадии ароматическая система вновь восстанавливается в результате отщепления протона. Атака НСМО электрофила происходит не на σ-орбитали связи, а на π-ВЗМО, поэтому взаимодействие граничных орбиталей можно представить двумя альтернативными схемами:



Однако в монозамещенных бензолах C_6H_5X вырождение снимается: например, в анилине или феноле ВЗМО имеет форму (*а*).

Строение арениевых ионов (II) изображают различными способами:



Наиболее часто употребляется первая формула, которой мы и будем придерживаться. Однако другие приведенные формулы также полезны, так как они ясно показывают, что положительный заряд арениониевого иона в основном находится в *орто-* и *пара*-положениях к геминальному узлу (CHE) циклогексадиенильного катиона, и поэтому σ-комплекс будет стабилизироваться донорными заместителями, находящимися в *орто-* и *пара*-положениях, гораздо лучше, чем донорными заместителями в *мета*-положении. Если переходное состояние медленной стадии электрофильного замещения похоже на арениевый ион (см. 13.6.4), то (+*M*)-заместитель будет направлять электрофил в *пара-* и *орто*-положение, т.е. реакция будет региоселективной.

Первый механизм не реализуется, поскольку в большинстве реакций электрофильного ароматического замещения кинетический изотопный эффект водорода не наблюдался. Например, нитрование C_6H_6, C_6D_6 и C_6T_6 смесью азотной и серной кислот протекает с одинаковой скоростью. Скорости нитрования $C_6H_5NO_2$ и $C_6D_5NO_2$ практически не отличаются, то же относится и к паре C_6H_5Br/C_6T_5Br. Отсутствие кинетического изотопного эффекта означает, что протон отщепляется в быстрой стадии ступенчатого процесса. Следовательно, по крайней мере для реакции нитрования синхронный механизм неприемлем, и, значит, надо принять второй механизм, в котором медленной стадией является образование арениевого иона, а отщепление протона происходит быстро.

Однако не во всех реакциях электрофильного ароматического замещения изотопный эффект отсутствует. В некоторых случаях, например в реакциях азосочетания, сульфирования, нитрозирования, наблюдался отчетливо выраженный, а иногда значительный кинетический изотопный эффект. Но это не означает,

что происходит принципиальное изменение механизма от ступенчатого к синхронному. Если медленной стадией механизма S_EAr становится отщепление протона от σ-комплекса, то кинетический изотопный эффект должен наблюдаться. Отсутствие кинетического изотопного эффекта водорода позволяет отвергнуть механизм (1), но наличие этого эффекта не позволяет отвергнуть механизм (2).

К рассмотрению кинетического изотопного эффекта в реакциях электрофильного ароматического замещения мы вернемся в разделе 13.5.

13.2. ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫЙ ОБМЕН ВОДОРОДА В АРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЯХ

Из двух возможных механизмов замещения под действием электрофильных агентов на основании экспериментальных исследований следует отдать предпочтение механизму присоединения — отщепления S_E(Ar). Этот механизм является универсальным для реакции любого субстрата с любым электрофилом, однако в рамках единого механизма каждая конкретная реакция имеет свои характерные отличия. Эти отличия связаны в первую очередь с тем фактом, что процесс S_E(Ar) включает ряд последовательных стадий, в простейшем случае — две: арен → аренониевый ион и аренониевый ион → продукт замещения. Поэтому наблюдаемая скорость в зависимости от конкретной реакции может быть связана со скоростью разных стадий или даже со скоростями обеих стадий.

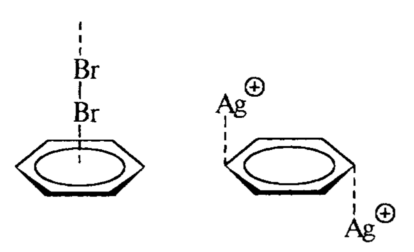
Интермедиаты, возникающие в ходе реакции S_E(Ar), мы рассмотрим на примере простейшей реакции — изотопного обмена водорода в ароматических субстратах под действием различных галогеноводородных кислот, например:

$$C_6H_6 + DCl \xrightarrow{AlCl_3} C_6H_5D \; (+ C_6H_4D_2 + C_6H_3D_3 + \ldots) + HCl \qquad (13.1)$$

Эта реакция характеризуется минимальными структурными изменениями, и обнаруженные в ней закономерности легко перенести на другие более сложные реакции электрофильного замещения.

13.2.1. π-КОМПЛЕКСЫ

При пропускании сухих газообразных HCl или DCl в раствор бензола, толуола, ксилолов или других полиалкилбензолов в *н*-гептане при –78 °С удалось обнаружить образование молекулярных комплексов состава 1 : 1 (Г.Браун, 1952). Эти комплексы не окрашены, их растворы в ароматических углеводородах не электропроводны. При растворении газообразного DCl в бензоле, толуоле, ксилолах, мезитилене, пентаметилбензоле не происходит обмена H на D, т.е. реакция (13.1) не идет. Поскольку растворы комплексов не проводят электрический ток, они не являются ионными частицами, т.е. это не аренониевые ионы. Такие донорно-акцепторные комплексы получили название π-комплексов. Как известно, арены являются π-основаниями, поэтому они могут образовывать донорно-акцепторные комплексы с любыми кислотами Льюиса и с недиссоциированной молекулой DCl или HCl. Другие электрофильные агенты также могут образовывать π-комплексы с ароматическими углеводородами ряда бензола, нафталина и др. Кристаллы комплексов бензола с бромом или хлором состава 1 : 1, согласно рентгеноструктурным данным, состоят из цепочек чередующихся молекул π-донора (C_6H_6) и акцептора (Cl_2, Br_2), в которых молекула галогена расположена перпендикулярно плоскости кольца вдоль оси, проходящей через его центр симметрии. Возможна и иная ориентация акцептора относительно ароматического ядра. Например, в комплексе бензола с перхлоратом серебра состава 1 : 1 каждый катион серебра координируется с двумя бензольными кольцами, располагаясь над и под углерод-углеродными связями C(1)—C(2) и C(4)—C(5):



Константы устойчивости π-комплексов очень слабо зависят от природы ароматического субстрата. Так, например, константа устойчивости π-комплексов HCl и DCl с ароматическими углеводородами при –78 °С при переходе от бензола к мезитилену (1,3,5-триметилбензолу) и дуролу (1,2,4,5-тетраметилбензолу) возрастает всего в 3–4 раза. Константы устойчивости π-комплексов йода с бензолом и гексаметибензолом различаются не более чем в десять раз.

13.2.2. σ-КОМПЛЕКСЫ (АРЕНОНИЕВЫЕ ИОНЫ)

При введении в раствор HCl или DCl в алкилбензолах $AlCl_3$ или $AlBr_3$ он начинает проводить электрический ток. Такие растворы окрашены, и их окраска изменяется от желтой до оранжево-красной при переходе от *пара*-ксилола к пентаметилбензолу. В системах ArH—DCl—$AlCl_3$ или ArH—DF—BF_3 атомы водорода ароматического кольца уже обмениваются на дейтерий (реакция 13.1). Электропроводность растворов определенно указывает на образование ионов в тройной системе арен—галогеноводород—галогенид алюминия. Строение таких ионов было установлено с помощью ЯМР-спектроскопии на ядрах ^1H и ^{13}C в системе ArH—HF(жидкий)—BF_3 или ArH—HF—SbF_5 в SO_2ClF при низкой температуре. Оно полностью соответствует структуре аренониевого иона (II):

$$ArH + HF + BF_3 \rightleftharpoons ArH_2^{\oplus}BF_4^{\ominus},$$

$$ArH + HF + SbF_5 \rightleftharpoons ArH_2^{\oplus}SbF_6^{\ominus}.$$

Устойчивость σ-комплексов (аренониевых ионов) очень сильно зависит от числа и природы заместителей в бензольном кольце. Так, бензолониевый ион $C_6H_7^+$ получен только в суперкислой среде HF—SbF_5—SO_2ClF при –134 °C, тогда как мезителен образует аренониевый ион при взаимодействии с HF в присутствии BF_3 при –30 °C:

$$\text{1,3,5-}(CH_3)_3C_6H_3 + HF + BF_3 \rightleftharpoons (CH_3)_3C_6H_4^{+}\ BF_4^{\ominus}$$

Этот σ-комплекс имеет желтую окраску и разлагается на исходные компоненты уже при –15 °C. При использовании в качестве кислоты Льюиса SbF_5 вместо BF_3 соль с противоионом SbF_6^- гораздо более стабильна и не разлагается даже при 50 °C.

Термодинамическая стабильность σ-комплексов ароматических углеводородов с протоном, т.е. их основность, была определена с помощью коэффициентов распределения моно-, ди-, три- и поли-алкилбензолов между *н*-гептаном (неполярная фаза) и системой HF—BF_3 (полярная фаза). Неполярные ароматические углеводороды растворимы в *н*-гептане, а ионно построенные соли $ArH_2^+BF_4^-$ находятся в полярной фазе. В табл. 13.1 приведены вычисленные на основании величин коэффициентов распределения значения pK_a, характеризующие основность аренов в жидком фтористом водороде.

Таблица 13.1

Кислотность аренониевых ионов в жидком HF при 0 °С, характеризующая стабильность протонных σ-комплексов

1. Бензол и метилбензолы

Углеводород	$pK_a(ArH_2^+)$	Углеводород	$pK_a(ArH_2^+)$
Бензол	−9,2	1,3,5-Триметилбензол	−0,4
Толуол	−6,3	1,2,3,4-Тетраметилбензол	−1,9
1,2-Диметилбензол	−5,3	1,2,3,5-Тетраметилбензол	+0,1
1,3-Диметилбензол	−3,2	1,2,4,5-Тетраметилбензол	−2,2
1,4-Диметилбензол	−5,7	Пентаметилбензол	+0,4
1,2,3-Триметилбензол	−2,8	Гексаметилбензол	+1,4
1,2,4-Триметилбензол	−2,9		

2. Полиядерные ароматические углеводороды

Название	Структура	$pK_a\ ArH_2^+$
Бифенил	$C_6H_5 - C_6H_5$	− 5,5
Нафталин		− 4,0
Антрацен		+ 3,8
9-Метилантрацен	CH_3	+ 5,7
Тетрацен		+ 5,8
Пентацен		+ 7,6
Фенантрен		− 3,5
Хризен		− 1,7
Пирен		+ 2,1

Из данных табл. 13.1 можно сделать следующие выводы.

1. Введение метильных групп в бензольное кольцо увеличивает основность арена. Введение первой метильной группы повышает основность на 3,3 ед. р*K* (толуол), введение второй CH_3 в *мета*-положение к первой (*мета*-ксилол) увеличивает основность еще на 3,1 ед. р*K*, а введение третьей CH_3 в *мета*-положение к обеим группа *мета*-ксилола приводит к возрастанию основности еще на 2,7 ед. р*K*. Однако замещение в *орто*-или *пара*-положение к уже имеющимся метильным группа увеличивает основность лишь в небольшой степени. Например, переход от толуола к *орто*-ксилолу увеличивает pK_a на 1,0 ед., а к *пара*-ксилолу — еще на 0,4 ед. Это обусловлено тем, что в *орто*- и *пара*-диметилбензолах лишь одна из метильных групп может находится в *орто*- или *пара*-положении к возникающему в σ-комплексе геминальному узлу, т.е. лишь одна из групп CH_3 эффективно стабилизирует положительный заряд (распределенный в *орто*- и *пара*-положениях к геминальному узлу σ-комплекса).

2. Конденсированные ароматические ситемы более основны, чем бензол. Это связано с уменьшением их ароматического характера.

Подобного рода σ-комплексы были зафиксированы при низкой температуре для ряда других реакций электрофильного замещения в ароматическом кольце. Ниже приводятся некоторые наиболее типичные примеры:

$$C_6H_3(CH_3)_3 + C_2H_5F \xrightarrow[-80\,^\circ C]{BF_3} [C_6H_3(CH_3)_3(H)(C_2H_5)]^{+}\,BF_4^{\ominus} \xrightarrow{0\,^\circ C} CH_3\text{-}C_6H_2(CH_3)_2\text{-}C_2H_5 \quad (90\%)$$

$$C_6H_3(CH_3)_3 + CH_3CH_2C(=O)F \xrightarrow[CH_3NO_2;\ -60\,^\circ C]{AgBF_4} [C_6H_3(CH_3)_3(H)(C(=O)C_2H_5)]^{+}\,BF_4^{\ominus} \longrightarrow CH_3\text{-}C_6H_2(CH_3)_2\text{-}C(=O)C_2H_5 \quad (93\%)$$

$$C_{14}H_{10} + NO_2^{\oplus}BF_4^{\ominus} \xrightarrow[\text{ленсульфон}]{\text{тетраметиленсульфон}} [C_{14}H_{10}(H)(NO_2)]^{+}$$

(доказано УФ-спектрами)

$$\text{1,3,5-}(R_2N)_3C_6H_3 \xrightarrow{EX} [\text{1,3,5-}(R_2N)_3C_6H_3(H)(E)]^+ X^{\ominus}$$ (выделены в виде устойчивых солей)

$E = CH_3$; C_2H_5; $(CH_3)_2CH$; $(C_6H_5)_2CH$; Cl; Br; CH_3CO; C_6H_5CO; CH_3SO_2; $ArSO_2$; $X = Hal$.

13.3. ОБОБЩЕННЫЙ МЕХАНИЗМ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО АРОМАТИЧЕСКОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

Медленной стадией большинства S_E(Ar)-реакций является образование σ-комплекса (аренониевого иона), поэтому кинетический изотопный эффект водорода в большинстве случаев не проявляется. В этом разделе мы рассмотрим общий механизм таких реакций, а в разделе 13.5 — реакции с изотопным эффектом.

Поскольку и π-комплексы и σ-комплексы реально существуют, можно предполагать, что оба комплекса образуются в качестве неустойчивых интермедиатов во всех реакциях электрофильного замещения.

На рис. 13.1 приведена идеализированная энергетическая диаграмма для реакции

$$\underset{\substack{\text{реагенты}\\(x=0)}}{ArH + E^+} \longrightarrow \underset{\substack{\pi\text{-комплекс}\\(\pi_1)}}{(ArH) \rightarrow E^+} \longrightarrow \underset{\substack{\sigma\text{-комплекс}\\(\sigma)}}{\left(Ar\begin{matrix}H\\E\end{matrix}\right)^+} \longrightarrow \underset{\substack{\pi\text{-комплекс}\\(\pi_2)}}{(Ar{-}E) \rightarrow H^+}$$

$$\longrightarrow \underset{\text{продукты } (x=1)}{ArE + H^+} \qquad (13.2)$$

На диаграмме изображены два π-комплекса: первый π_1 на координате реакции находится до σ-комплекса, а второй π_2 — после σ-комплекса. Комплекс π_1 образуется между исходными ареном и реагентом E^+, а комплекс π_2 — между продуктом замещения (ArE) и протоном. Самый высокий энергетический барьер связан с образованием σ-комплекса. В принципе возможен и другой случай, когда наблюдаемая скорость замещения определяется медленной стадией образования π-комплекса π_1.

π-Комплексы можно рассматривать как «комплексы с переносом заряда» (гл. 2, ч. 1). Считается, что связь в них возникает как следствие частичного переноса электрона от арена к электрофилу.

Чтобы выяснить, какая стадия электрофильного замещения — образование σ-комплекса или образование π-комплекса —

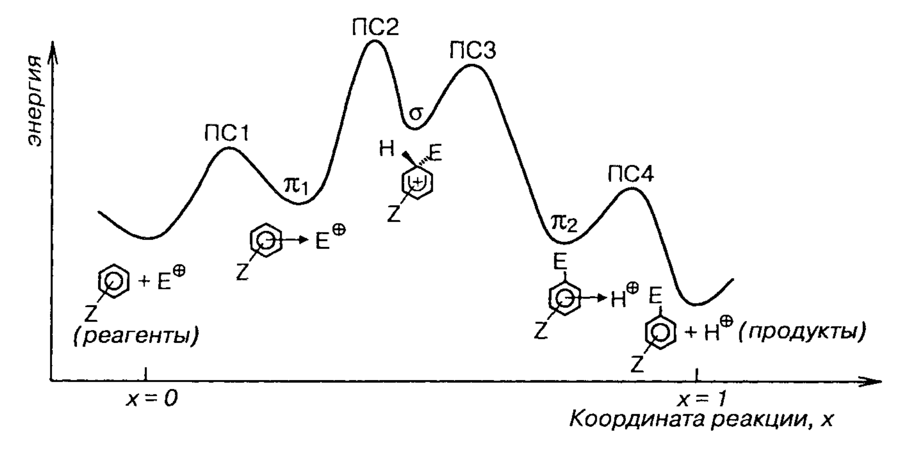


Рис. 13.1. Идеализированная диаграмма для реакций электрофильного ароматического замещения. ПС — переходное состояние

является определяющей для скорости процесса, обычно изучают влияние заместителей в бензольном кольце на скорость исследуемой реакции и сравнивают его с влиянием этих же заместителей на р$K_а$ аренов (табл. 13.1) и на константы устойчивости π-комплексов. Если лимитирующей стадией является образование σ-комплекса (рис. 13.1), то переходное состояние «похоже» на σ-комплекс, скорость электрофильного замещения будет линейно

Таблица 13.2

Сравнение основности полиметилбензолов (по данным табл. 13.1) и устойчивости π-комплексов с относительными скоростями их бромирования (Br_2 в 85%-й CH_3COOH) и хлорирования (Cl_2 в CH_3COOH) при 25 °С. В качестве стандартного соединения взят бензол

Заместители в бензольном кольце	Относительная устойчивость π-комплексов с HCl (Δр$K_π$)	Относительная основность аренов Δр$K_а$ (табл. 13.1)	lg ($K_{арен}/K_{бензол}$)	
			для реакции с Br_2	для реакции с Cl_2
Нет	0	0	0	0
CH_3	0,18	2,9	2,78	–
1,2-$(CH_3)_2$	0,26	3,9	3,72	3,62
1,3-$(CH_3)_2$	0,31	6,0	5,71	5,60
1,4-$(CH_3)_2$	0, 22	3,5	3,40	3,30
1,2,3-$(CH_3)_3$	0,38	6,4	6,22	5,90
1,2,4-$(CH_3)_3$	0,35	6,3	6,18	5,84
1,3,5-$(CH_3)_3$	0,42	8,8	8,28	–
1,2,3,4-$(CH_3)_4$	0,43	7,3	7,04	–
1,2,3,5-$(CH_3)_4$	–	9,3	8,62	8,68
1,2,4,5-$(CH_3)_4$	–	7,0	6,45	–
$(CH_3)_5$	0,44	9,6	8,91	8,86

коррелировать с рK_a аренов. Если лимитирующей стадией является образование π-комплекса, то переходное состояние «похоже» на π-комплекс, и скорость замещения будет коррелировать с устойчивостью π-комплексов.

Как уже было отмечено, константы устойчивости π-комплексов чрезвычайно слабо зависят от числа метильных заместителей в бензольном кольце (табл. 13.2), тогда как величины рK_a аренов изменяются очень значительно (табл. 13.1). Следовательно, сильное ускорение реакции замещение метильными группами является доводом в пользу медленной стадии образования σ-комплекса.

В табл. 13.2 приведены относительные значения основности аренов, констант устойчивости π-комплексов и констант скоростей бромирования и хлорирования метилзамещенных бензолов в уксусной кислоте. Данные таблицы показывают, что скорости реакций бромирования и хлорирования при введении метильных групп увеличиваются почти в той же степени, в которой происходит возрастание основности арена (рис. 13.2). Это означает, что σ-комплекс является хорошей моделью переходного состояния для рассматриваемых реакций.

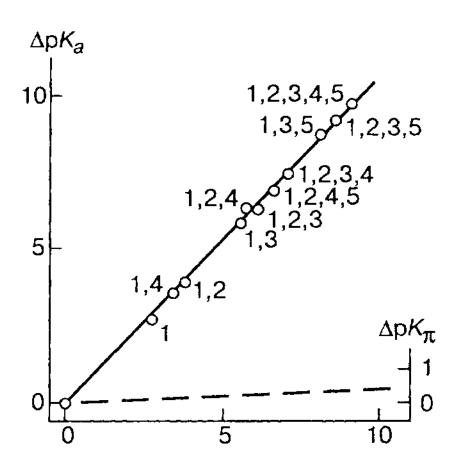


Рис. 13.2. Скорости бромирования толуола, бензола и полиметилбензолов в сравнении с устойчивостью σ-комплексов (сплошная линия) и π-комплексов с галогенами (пунктир). Цифры указывают число и положения метильных групп в кольце

В то же время устойчивость π-комплексов аренов с HCl очень мало зависит от числа метильных заместителей, тогда как скорость хлорирования и бромирования увеличивается в 10^8 раз (рис. 13.2). Следовательно, π-комплекс не может служить моделью переходного состояния в этих реакциях.

Значительное увеличение скорости с введением в бензольное кольцо алкильных групп присуще, хотя и в несколько меньшей степени, чем при галогенировании, и многим другим реакциям электрофильного замещения. В таких реакциях скорость определяется образование σ-комплекса в качестве интермедиата, и переходное состояние по структуре подобно σ-комплексу. Образование π-комплекса, если он действительно образуется (что не всегда ясно), представляет собой быструю обратимую стадию, не оказывающую существенного влияния на скорость реакции в целом.

13.4. РАННЕЕ И ПОЗДНЕЕ ПЕРЕХОДНОЕ СОСТОЯНИЕ

Даже если скорость электрофильного замещения слабо зависит от числа метильных заместителей в бензольном кольце, это не может служить строгим доводом в пользу того, что определяющей скорость стадией является образование π-комплекса, т.е. нельзя утверждать, что моделью переходного состояния является π-комплекс. В принципе можно совершенно адекватно описать реакцию, если из кривой потенциальной энергии (см. рис. 13.1) исключить π-комплексы и рассматривать лишь положение σ-комплекса на координате реакции (рис. 13.3). Согласно постулату Хэммонда (гл. 3, ч. 1), переходное состояние может быть «ранним» или «поздним», т.е. иметь координату реакции, близкую к $x=0$ или к $x=1$ (см. рис. 13.1). Более экзотермические реакции характеризуются «ранним» переходным состоянием, а более эндотермические реакции имеют «позднее» переходное состояние. «Ранее» переходное состояние по структуре и, следовательно, по энергии напоминает исходные реагенты, а «позднее» переходное состояние по структуре (и по энергии) должно быть похожим на σ-комплекс. Мы пока рассматриваем такие реакции, в которых стадия отрыва протона от σ-комплекса не влияет на общую скорость. Следовательно, для реакции с «ранним» переходным состоянием, которое сильно похоже на реагенты и мало похоже на σ-комплекс, влияние метильных групп должно быть гораздо более слабым, чем влияние метильных групп на стабильность σ-комплекса.

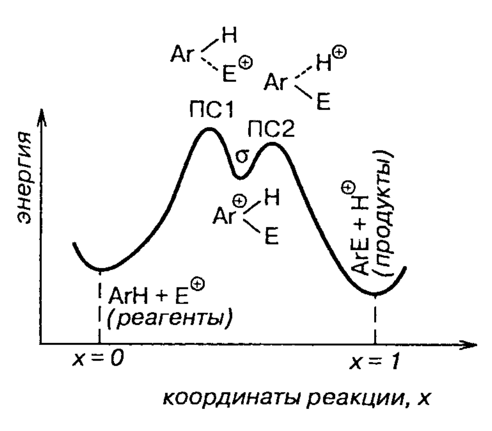
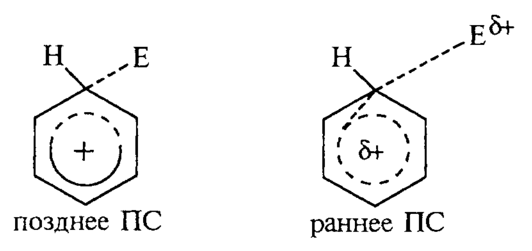


Рис. 13.3. Упрощенная энергетическая диаграмма для электрофильного замещения

Этот вывод следует из того, что исходный арен электрически нейтрален, а σ-комплекс несет максимальный положительный заряд. Поэтому в σ-комплексе полярные эффекты метильных групп (+*I*-эффект и гиперконъюгация) должны проявляться гораздо сильнее, чем в нейтральном арене.

Позднее и раннее переходные состояния можно изобразить следующим образом:



В позднем переходном состоянии большая часть положительного заряда находится в *орто-* и *пара*-положениях по отношению к месту атаки электрофилом, и, следовательно, заместители в *орто-* и *пара*-положениях оказывают большой эффект (см. рис. 13.3). В раннем переходном состоянии заряд в кольце мал, и эффект *орто-* и *пара*-заместителей также невелик.

13.5. СТАДИЯ ОТЩЕПЛЕНИЯ ПРОТОНА

Роль стадии отщепления протона от σ-комплекса в реакциях электрофильного ароматического замещения может быть выявлена при изучении первичного кинетического изотопного эффекта (КИЭ) водорода. Как указывалось в разделе 13.1, для многих реакций электрофильного замещения изотопный эффект отсутствует. Например, изотопный эффект не наблюдался при нитровании, хлорировании, бромировании и алкилировнии по Фриделю—Крафтсу ароматических соединений самой разнообразной структуры. Ацилирование аренов характеризуется чрезвычайно низким КИЭ ($k_H/k_D = 1,1-1,3$). С другой стороны, изотопный эффект имеет заметную величину при сульфировании, азосочетании и в некоторых других реакциях.

Причины возникновения первичного кинетического изотопного эффекта были кратко рассмотрены в гл. 3. В ряде рекаций КИЭ имеет предсказывемое теорией значение: 7—8 для k_H/k_D и 17—20 для k_H/k_T Если величина изотопного эффекта лежит в указанных интервалах, то заключение о механизме однозначно: скорость реакции определяется переносом протона с образованием линейного переходного состояния, в котором водород расположен симметрично между донорным и акцепторным атомами.

Другая крайняя ситуация, когда $k_H/k_D < 1,5$ или $k_H/k_T < 1,8$, обычно указывает на то, что стадия перноса водорода не определяет скорость всей реакции.

Средний по величине изотопный эффект ($k_H/k_D > 2$ или $k_H/k_T > 2,7$) интерпретировать наиболее трудно. Такие значения КИЭ могут указывать на то, что общая скорость реакции *частично* определяется скоростью переноса протона. В этом случае вели-

чину изотопного эффекта можно изменить путем изменения концентрации реагента, к которому переходит протон в данной реакции. В электрофильном ароматическом замещении наблюдается как раз такая ситуация.

В общем виде механизм электрофильного ароматического замещения можно записать следующим образом (без учета π-комплексов):

$$\mathrm{ArH} + \mathrm{E}^{\oplus} \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} \mathrm{ArHE}^{\oplus}, \qquad (13.3)$$

$$\mathrm{ArHE}^{\oplus} + \mathrm{B} \xrightarrow{k_2} \mathrm{ArE} + \mathrm{BH}^{\oplus}. \qquad (13.4)$$

Применяя принцип стационарности (гл. 3, ч. 1), получаем следующее выражение для наблюдаемой константы скорости:

$$k_{\text{набл}} = \frac{k_1 k_2[\mathrm{B}]}{k_{-1} + k_2[\mathrm{B}]}.$$

Если $k_2[\mathrm{B}] >> k_{-1}$, то $k_{\text{набл}} \approx k_1$, и изотопного эффекта водорода не будет. Если k_2 сравнима по величине с k_{-1}, то $k_{\text{набл}}$ будет зависеть от стадии протона k_2. Очевидно, что величину $k_2[\mathrm{B}]$ можно увеличить, увеличивая концентрацию основания B. Следовательно, при увеличении [B] изотопный эффект должен уменьшаться, а при очень больших концентрациях [B] может даже совсем исчезнуть. Такой эффект наблюдался в реакции азосочетания *пара*-хлорбензолдиазония с 2-гидроксинафталин-6,8-дисульфокислотой:

Эта реакция катализируется пиридином, и k_H/k_D уменьшается от 6,0 при концентрации пиридина 0,0232 М до 3,6 при концентрации пиридина 0,905 М. Такое изменение КИЭ в зависимости от концентрации пиридина означает, что в реакциях 13.3 и 13.4 $k_2[\mathrm{B}] > k_{-1}$. Отношение k_{-1}/k_2 иногда называют разделительным фактором. Чем больше это отношение, тем большее влияние на скорость процесса оказывает стадия отщепления протона от σ-комплекса.

Аналогично при сульфировании галогенбензолов 100%-й серной кислотой или олеумом наблюдается кинетический изотопный эффект, так как при высокой кислотности среды и недостатке основания, необходимого для отщепления протона от σ-комплекса, скорость второй стадии (k_2) становится сравнимой с k_{-1}. Однако, если для сульфирования используют 96%-ю или менее концентрированную серную кислоту, изотопный эффект отсутствует. В этом случае лимитирующей стадией становится образование σ-комплекса (k_1). Такое различие должно быть связано с появлением в достаточно высокой концентрации гидросульфат-аниона HSO_4^-, который отщепляет протон от σ-комплекса, и эта стадия уже не является лимитирующей (см. 13.7.6).

Резюмируя сказанное выше, можно сделать следующие заключения.

1. Большинство реакций электрофильного ароматического замещения имеет общий механизм присоединения — отщепления с образованием в качестве нестабильного короткоживущего интермедиата аренониевых ионов (σ-комплексов).

2. При смешивании аренов с электрофилами образуются слабые π-комплексы, однако нет ни одного бесспорного случая, когда было бы точно доказано, что лимитирующей стадией всей реакции является образование π-комплекса.

3. Стадия отщепления протона от σ-комплекса во многих случаях является быстрой. Однако в некоторых случаях, например при недостатке основания, эта стадия замедляется. Тогда наблюдается кинетический изотопный эффект водорода. В предельных, достаточно редких, случаях стадия отщепления протона может стать определяющей скорость всего процесса.

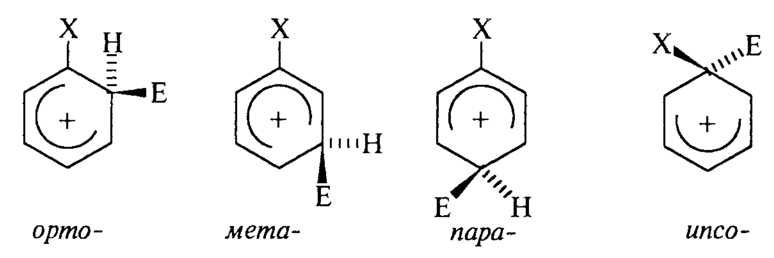
Более детальные особенности механизма электрофильного ароматического замещения будут приведены при рассмотрении конкретных реакций (см. 13.7).

13.6. ОРИЕНТАЦИЯ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗОЛОВ

13.6.1. ИЗОМЕРНЫЕ σ-КОМПЛЕКСЫ

В переходном состоянии, предшествующем образованию σ-комплекса, между молекулой монозамещенного бензола C_6H_5X и положительно заряженным электрофилом E^+ заряд поделен между атакующим электрофилом и бензольным кольцом. Если переходное состояние «раннее» (похожее на реагенты), то заряд в бензольном кольце невелик и в основном локализован на электро-

филе, а если переходное состояние «позднее» (похоже на арениевый ион), то заряд в основном локализован на атомах углерода бензольного кольца. Для реакций монозамещенных бензолов могут существовать четыре σ-комплекса: *орто-*, *мета-*, *пара-*, и *ипсо-**:



В соответствии с этим могут быть четыре разных переходных состояния, энергия которых зависит от степени взаимодействия заместителя X с положительным зарядом кольца. В «позднем» переходном состоянии полярный эффект заместителя X должен быть выражен сильнее, чем в «раннем» переходном состоянии, но качественно влияние одного и того же заместителя должно быть одинаковым.

Из *орто-*, *мета-* и *пара*-σ-комплексов образуются продукты замещения водорода (путем отщепления протона), но из *ипсо*-комплекса может образоваться продукт замещения группы X путем отщепления катиона X^+. *ипсо*-Замещение характерно для арильных металлорганических соединений; как правило, в них металл замещается легче протона:

HgCl

DCl

OCH_3

D

+ $HgCl_2$

OCH_3

Реже встречается *ипсо*-замещение при X=Alk, Br или I. Для других замещенных бензолов (X=OH; NR_2; NO_2; CN; COR; F) *ипсо*-замещение не происходит, так как эти заместители должны отрываться в виде малоустойчивых катионов X^+. Заместители X по легкости их отрыва в виде X^+ от sp^3-гибридного атома углерода арениевых ионов располагаются в следующий ряд:

$$NO_2 < i\text{-Pr} < SO_3^- < t\text{-Bu} \approx Ar{-}N{=}N < NO < H < HgCl.$$

---

* Термин «*ипсо*» (от лат. сам), *ипсо*-атака или *ипсо*-замещение, обозначает атаку или замещение в положение, несущее заместитель, отличный от водорода.

Последовательность расположения групп X в этом ряду соответствует устойчивости катиона в растворе. Чем ниже электрофильная активность X^+, тем лучше группа X отщепляется при мономолекулярном распаде аренониевых ионов.

Если *ипсо*-замещения не происходит, это не означает, что в реакции не происходит *ипсо*-атака электрофила. Аренониевые ионы — это типичные карбокатионы, для которых очень характерны внутримолекулярные перегруппировки типа перегруппировки Вагнера—Меервейна (гл. 26, ч. 3). Поэтому образовавшийся в результате *ипсо*-атаки *ипсо*-σ-комплекс может не отщеплять X^+, а перегруппироваться в *орто*-σ-комплекс, который отщепит легко уходящий протон и даст дополнительное количество *орто*-продукта (*ипсо*-атака без *ипсо*-замещения):

Такие перегруппировки встречаются довольно часто (см. ниже):

Причина того, что в монозамещенных бензолах *ипсо*-замещение наблюдается редко, состоит не только в том, что многие заместители X (например, X=OH, NR_2, NO_2, CN, F) относятся к плохим уходящим группам, но также и в том, что *ипсо*-σ-комплексы, как правило, менее устойчивы, чем изомерные им *орто*-, *мета*- и *пара*-σ-комплексы.

С помощью неэмпирических расчетов было найдено изменение энтальпии в реакциях кислотно-основного взаимодействия между бензолом (основание) и *ипсо*-, *орто*-, *мета*- или *пара*-σ-комплексами замещенных бензолов $XC_6H_6^+$ (кислоты Бренстеда):

$$XC_6H_6^{\oplus} + C_6H_6 \xrightarrow{\Delta H,\text{ккал/моль}} XC_6H_5 + C_6H_7^{+} \qquad (13.5)$$

(*ипсо*-, *орто*-, *мета*- или *пара*-)

Вычисленное значение ΔH характеризует устойчивость данного σ-комплекса $XC_6H_6^+$ относительно бензолониевого иона $C_6H_7^+$. Отрицательная величина ΔH указывает на меньшую, а положительная величина ΔH — на большую устойчивость σ-комплекса протона с замещенным бензолом по сравнеию с σ-комплексом протон—незамещенный бензол. Чем более отрицательно значение ΔH, тем данный σ-комплекс менее устойчив. Результаты расчета энтальпии приведены в табл. 13.3.

Таблица 13.3

Теоретические значения энтальпии реакции (13.5) в газовой фазе (ккал/моль)

Заместитель X	Рассчитанные ΔH, ккал/моль			
	ипсо-	*орто*-	*мета*-	*пара*-
H (стандарт)	0	0	0	0
Li	62	32	25	36
BeH	14	2	2	3
CH_3	−1	6	2	8
NH_2	−23	24	−2	27
OH	−22	15	−5	15
F	−25	4	−8	4
CN	—	−14	−15	−15
CHO	—	−3	−5	−3
NO_2	−36	−20	−18	−22

Из данных, представленных в таблице, видно, что без учета металлорганических соединений образование *ипсо*-комплекса наименее выгодно как для электронодонорных, так и для электроноакцепторных заместителей. Однако для металлорганических соединений наиболее энергетически выгоден именно *ипсо*-комплекс. Это хорошо согласуется с известными экспериментальными данными (см. гл. 19): при действии электрофилов на арильные соединения лития, магния, алюминия, ртути, олова и других металлов происходит замещение металла, а не атома водорода.

В последующих разделах мы рассмотрим только замещение протона в *орто*-, *мета*- и *пара*-положениях по отношению к заместителям в замещенных бензолах.

13.6.2. КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ

Монозамещенные бензолы C_6H_5X могут быть менее или более реакционноспособными, чем сам бензол. Если в реакцию ввести эквивалентную смесь C_6H_5X и C_6H_6, то замещение будет происходить селективно: в первом случае (C_6H_5X менее реакционноспособен, чем бензол) в реакцию будет вступать преимущественно бензол, а в противоположном случае — преимущественно C_6H_5X.

Относительная реакционная способность различных положений бензольного кольца в замещенном бензоле носит название ***позиционной***, или ***внутримолекулярной, селективности ориентирующего эффекта заместителя.*** Изучение позиционной селективности в реакциях нитрования и галогенирования на количественном уровне впервые было проведено голландским химиком А.Голлеманом на рубеже XIX и XX вв. Голлеман сформулировал основные эмпирические закономерности, которые 25 лет спустя получили теоретическую интерпретацию в работах Р.Робинсона, К.Ингольда и других ученых. Согласно Голлеману, все заместители по своему ориентирующему влиянию можно разделить на две большие группы. Одна группа заместителей ориентирует входящую группу преимущественно в *орто*- и *пара*-положение. Другая группа заместителей ориентирует входящую группу преимущественно в *мета*-положение. Первая группа получила название ориентантов I рода, а вторая — ориентантов II рода.

К ориентантам I рода относятся:

OH, OR; OCOR, SH, SR; NH_2, NHR; NR_2;
NHCOR; –N=N–; CH_3, CH_2R; CHR_2; CR_3;
CH_2Cl, CH_2OH, CH_2NH_2, CH_2CNR_2;
CH_2COOH, CH_2CH_2COOH, F, Cl, Br, I.

К ориентантам II рода относятся:

SO_3H, NO_2, COOH, COOR, $CONH_2$, COCl, SO_2R, NO;
CHO, COR, CN, CCl_3;
CF_3, $\overset{\oplus}{N}H_3$, $\overset{\oplus}{N}R_3$;
$\overset{\oplus}{P}R_3$, $\overset{\oplus}{S}R_2$, $\overset{\oplus}{S}Ar$, $CH_2\overset{\oplus}{N}R_3$;
POR_2, $B(OH)_2$.

Естественно, что существуют и группировки атомов промежуточного характера, обусловливающие смешенную ориентацию. К ним, например, относятся:

CH_2F, $CHCl_2$, CH_2NO_2;
$CH_2CH_2NO_2$, $CH_2CH_2\overset{\oplus}{N}R_3$;
$CH_2\overset{\oplus}{P}R_3$, $CH_2\overset{\oplus}{S}R_2$ и др.

Приведем некоторые типичные примеры влияния ориентантов I и II рода:

$$C_6H_5OCH_3 \xrightarrow[CH_3COOH]{Br_2} \text{п-}BrC_6H_4OCH_3 + \text{о-}BrC_6H_4OCH_3 + \text{м-}BrC_6H_4OCH_3$$

(96%) *пара*-броманизол; (4%) *орто*-броманизол; (0%) *мета*-броманизол

$$C_6H_5Br \xrightarrow[FeBr_3]{Br_2} \text{п-}C_6H_4Br_2 + \text{о-}C_6H_4Br_2 + \text{м-}C_6H_4Br_2$$

(86%); (13%); (< 1%)

$$C_6H_5CH_3 \xrightarrow[30°C]{HNO_3, H_2SO_4} \text{п-}O_2NC_6H_4CH_3 + \text{о-}O_2NC_6H_4CH_3 + \text{м-}O_2NC_6H_4CH_3$$

(37%); (59%); (4%)

$C_6H_5NO_2 \xrightarrow[100^\circ C]{98\% HNO_3, H_2SO_4}$ *n*-$C_6H_4(NO_2)_2$ (1%) + *o*-$C_6H_4(NO_2)_2$ (6%) + *m*-$C_6H_4(NO_2)_2$ (93%)

$C_6H_5CH_3 \xrightarrow[H_2SO_4]{SO_3;\ 0^\circ C}$ *n*-$CH_3C_6H_4SO_3H$ (53%) + *o*-$CH_3C_6H_4SO_3H$ (43%) + *m*-$CH_3C_6H_4SO_3H$ (4%)

$C_6H_5\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3 \xrightarrow[H_2SO_4]{HNO_3}$ *n*-$O_2NC_6H_4\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3$ (11%) + *m*-$O_2NC_6H_4\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3$ (89%)

$C_6H_5COOH \xrightarrow[H_2SO_4]{HNO_3}$ *n*-$O_2NC_6H_4COOH$ (1%) + *o*-$O_2NC_6H_4COOH$ (19%) + *m*-$O_2NC_6H_4COOH$ (80%)

При дальнейшем изучении проблемы ориентации с помощью кинетических методов было установлено, что все *мета*-ориентанты обладают дезактивирующим действием по сравнению с бензолом в качестве стандарта. Так, например, скорость нитрования нитробензола нитрующей смесью азотной и серной кислот в 10^7 раз меньше, чем скорость нитрования самого бензола в сопоставимых условиях. Прямым нитрованием в бензольное кольцо можно ввести не более трех нитрогрупп. Для получения 1,3,5-тринитробензола из 1,3-динитробензола необходимо использовать сухую селитру и олеум при 150 °С в течение пяти дней, причем выход конечного продукта не превышает 45%. Некоторые заместители настолько дезактивируют кольцо, что дальнейшее замещение не имеет места. В качестве примера можно привести реакцию ацилирования по Фриделю—Крафтсу. Нитробензол, бензо-

фенон ($C_6H_5COC_6H_5$) и этилбензоат под действием комплекса ацилгалогенида и хлористого алюминия не ацилируются.

Все ориентаны Голлемана I рода, *за исключением галогенов*, обладают сильным или слабым активирующим влиянием по сравнению с бензолом. Самым сильным активирующим влиянием обладает оксид-анион в фенолят-ионе. Сильное активирующее влияние оказывают группы R_2N; HRN; NH_2; OH; OR; OAc и SR. Слабое активирующее влияние проявляют все алкильные группы. Все галогены обладают слабым дезактивирующим действием в отношении введения нового заместителя.

В настоящее время заместители делят не на две, а на три группы с учетом их активирующего или дезактивирующего влияния, а также ориентации замещения в бензольном кольце:

1) активирующие *орто-пара*-ориентирующие группы; к ним относятся NR_2; NH_2; NHR; OH; OR; NHAc; OAc; Alk и др.

2) дезактивирующие *орто-пара*-ориентирующие группы — это галогены F; Cl; Br и I.

3) дезактивирующие *мета*-ориентирующие группы — NO_2, NO, SO_3H, SO_2R, SOR, $C\begin{smallmatrix}=O\\ -H\end{smallmatrix}$, $C\begin{smallmatrix}=O\\ -R\end{smallmatrix}$, COOH, COOR, CN, $\overset{\oplus}{N}R_3$ и др.

Все активирующие группы являются *орто*- и *пара*-ориентантами, все *мета*-ориентанты дезактивируют замещение.

13.6.3. ОРИЕНТАЦИЯ КАК ОТРАЖЕНИЕ СВОЙСТВ σ-КОМПЛЕКСА

Наиболее часто ориентацию электрофильного замещения в бензольном кольце объясняют с точки зрения стабильности образующегося в качестве промежуточной частицы аренониевого иона. При этом предполагают, что переходное состояние медленной стадии по структуре близко или идентично аренониевому иону (σ-комплексу). Заместитель X в молекуле C_6H_5X может стабилизировать или дестабилизировать этот карбокатион, поэтому позиционная селективность должна соответствовать образованию наиболее стабильного из изомерных σ-комплексов.

В качестве первого примера рассмотрим влияние сильных активирующих заместителей для *орто*- и *мета*- или *пара*-замещения в анизоле. Для *орто*-замещения в анизоле две граничные формулы аренониевого иона представляют собой вторичный карбокатион, а третья — третичный, где положительный заряд дополнительно стабилизирован за счет участия неподеленной пары 2*p*-электронов атома кислорода OCH_3-группы с образованием оксониевой структуры:

Для *пара*-замещения в анизоле две граничные формулы также являются вторичными карбокатионами, а третья — третичным, стабилизированным соседней метоксильной группой:

Стабилизация циклогексадиенильного катиона за счет OCH_3-группы облегчает замещение в *орто*- и *пара*-положениях анизола по сравнению с бензолом и ориентирует входящую группу E именно в эти два положения кольца. Для *мета*-замещения в анизоле подобная стабилизация невозможна, так как ни в одной из граничных формул положительный заряд не находится у атома углерода, несущего метоксигруппу:

Более того, для анизола *мета*-аренониевый ион дестабилизирован по сравнению с циклогексадиенильным катионом ($-I$)-эффектом OCH_3-группы. Соответствующие энергетические кривые для *орто*-, *пара*- и *мета*-замещения в анизоле, а также кривая для бензола приведены на рис. 13.4, *а*.

Аналогичная картина наблюдается и для замещения в феноле, анилине, моно- и диалкиланилинах и других аренах, содержащих ($+M$)-заместители.

Теперь рассмотрим реакции замещения в толуоле и других алкилбензолах. Для *орто*- и *пара*-замещения две граничные формулы аренониевого иона соответствуют вторичному карбокатиону, а третья — третичному, стабилизированному за счет гиперконъюгации с метильной группой (см. гл. 2). Поэтому перходное

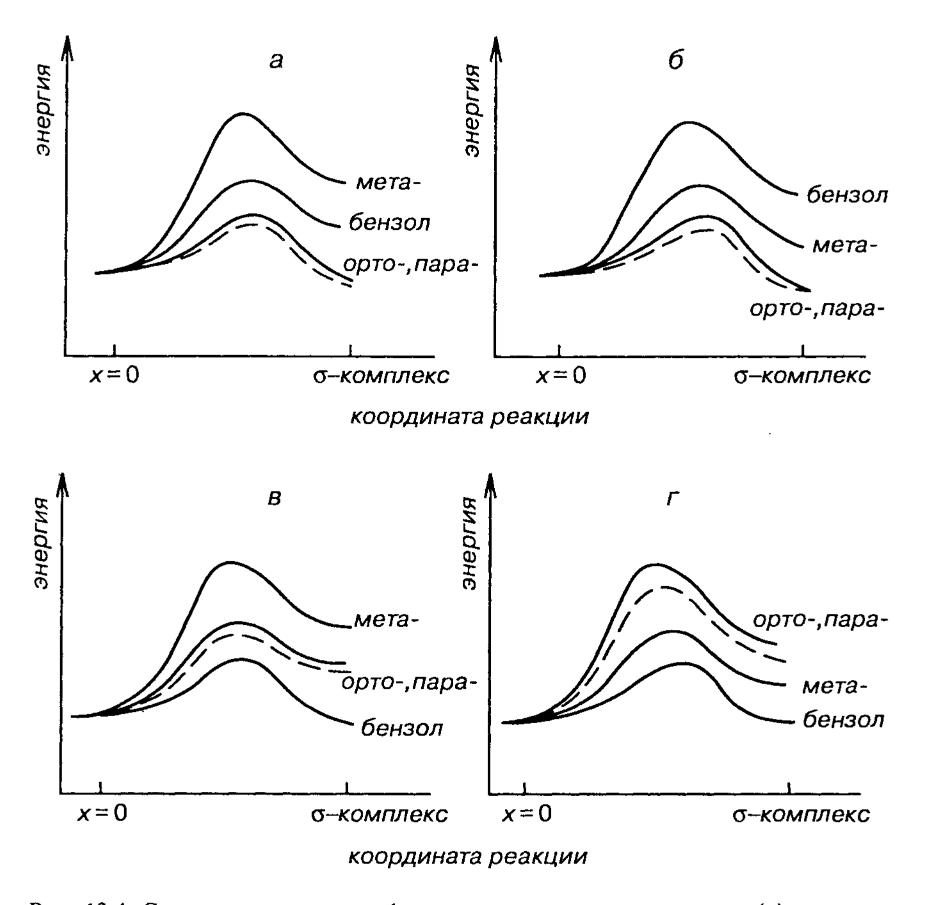


Рис. 13.4. Селективность электрофильного замещения в молекулах (*а*) анизола, (*б*) толуола, (*в*) хлорбензола и (*г*) нитробензола

состояние для *орто-* и *пара-*замещения в толуоле обладает меньшей энергией по сравнению с переходным состоянием для замещения в бензоле, где все три граничные структуры отвечают вторичным карбокатионам:

Для *мета*-замещения в толуоле все три граничные структуры соответствуют вторичным карбокатионам:

Каждая из этих граничных структур стабилизирована с помощью (+*I*)-эффекта CH_3-группы, но эта стабилизация невелика. Поэтому *мета*-положение в толуоле более активно в реакциях замещения по сравнению с бензолом, но менее активно, чем *орто*- и *пара*-положения толуола. Соответствующие энергетические кривые для реакций замещениях в *орто*-, *пара*- и *мета*-положениях толуола по сравнению с бензолом приведены на рис. 13.4, *б*.

Для замещения в галогенбензолах положения энергетических кривых сильно отличаются от аналогичных кривых для замещения в анизоле, тогда как граничные формулы для аренониевых ионов галогенбензолов и анизола аналогичны. При замещении в *мета*-положении карбокатионы, соответствующие двум последним граничным формулам, сильно дестабилизированы за счет электростатического взаимодействия карбокатионного центра с положительным концом диполя связи углерод—галоген:

Поэтому *мета*-замещение в галогенбензолах сильно дезактивировано по сравнению с бензолом. Граничные структуры для замещения в *орто*- и *пара*-положения также дестабилизированы по сравнению с бензолом электростатическим взаимодействием диполя углерод—галоген с карбокатионным центром. Однако в одной из граничных структур для замещения в *орто*- и *пара*-положениях реализуется структура α-галогензамещенного карбокатиона, для которого возможна стабилизация с положительным зарядом на атоме галогена:

Галогенониевые ионы менее стабильны, чем оксониевые или иминиевые ионы, и вклад этой структуры не компенсирует дестабилизирующий эффект электростатического отталкивания диполя $C^{\delta+}—X^{\delta-}$ с карбокатионным центром. Поэтому при общей дезактивации арена имеет место ярко выраженный *орто—пара*-ориентирующий эффект атома галогена (рис. 13.4, *в*).

Влияние *мета*-ориентирующих заместителей проиллюстрируем на примере нитробензола. Ниже приведены граничные формулы аренониевого иона для *орто*-, *пара*- и *мета*-замещений в нитробензоле:

Во всех граничных формулах происходит сильное электростатическое отталкивание между карбокатионным центром и положительным концом диполя связи $C^{\delta+}—NO_2^{\delta-}$. Поэтому все положения в нитробензоле дезактивированы по сравнению с бензолом.

Наиболее сильная дезактивация должна наблюдаться для *орто-* и *пара*-замещения, поскольку здесь в одной из граничных формул положительно заряжены соседние атомы углерода и азота. При *мета*-замещении два положительных заряда всегда разделены одним или большим числом атомов углерода. Это означает, что *мета*-замещение в нитробензоле дезактивировано в меньшей степени по сравнению с *орто-* и *пара*-замещением. Следовательно, при общей дезактивации преобладает *мета*-ориентация (рис. 13.4, *г*). Подобное влияние оказывают и другие (—*M*)-заместители (CHO, COOH и т.д.).

13.6.4. ФАКТОРЫ ПАРЦИАЛЬНЫХ СКОРОСТЕЙ. ФАКТОРЫ СЕЛЕКТИВНОСТИ

Количественная оценка ориентирующего влияния заместителей основывается на вычислении величин так называемых факторов парциальных скоростей. Этот термин был введен К.Ингольдом в 1930-х гг. Фактор парциальной скорости — это отношение скорости реакции замещения в *орто-*, *мета-* или *пара*-положении молекулы C_6H_5X к скорости замещения бензола. Например, в уксусном ангидриде при 30 °С толуол нитруется в 27 раз быстрее бензола, и образуется 58,1% *орто*-нитротолуола; следовательно, фактор парциальной скорости для *орто*-замещения в толуоле (f_o) равен 47:

$$f_o = 27 \cdot \frac{58{,}1}{100} \cdot \frac{6}{2} = 47\,.$$

реакционная способность двух *орто*-положений толуола относительно всех шести положений бензола

статистическая поправка (6 положений в бензоле и 2 *орто*-положения в толуоле)

В той же реакции образуется 38,2% *пара*-нитротолуола и 3,7% *мета*-изомера; отсюда:

$$f_n = 27 \cdot \frac{38{,}2}{100} \cdot \frac{6}{1} = 62$$

$$f_м = 27 \cdot \frac{3{,}7}{100} \cdot \frac{6}{2} = 3.$$

Для всех положений в толуоле факторы парциальных скоростей больше единицы, как и было предсказано на основании качественных рассуждений в предыдущем разделе (рис. 13.4, *б*).

Ниже приведены факторы парциальных скоростей f_o, $f_м$ и $f_п$ для нитрования некоторых монозамещенных бензолов:

1,00

CH_3 47 3 62

$C(CH_3)_3$ 5,5 4 75

CH_2Cl 0,29 0,14 0,95

F 0,06 0,00 0,8

Cl 0,03 0,0009 0,14

Br 0,03 0,0011 0,11

$CH_2COOC_2H_5$ 4,62 1,16 10,4

$COOC_2H_5$ 0,0026 0,0079 0,0009

Эти данные находятся в хорошем соответствии с качественными представлениями об ориентации, согласно которым все положения в галогенбензолах дезактивированы по сравнению с бензолом, но наиболее сильно дезактивировано *мета*-положение. Хлорметильная группа представляет интерес в том отношении, что активирующее влияние CH_3-группы погашается дезактивирующим влиянием хлора. Конечным результатом является *орто—пара*-ориентация при слабой общей дезактивации. Резкое понижение величины f_o для *трет*-бутилбензола по сравнению с толуолом несомненно обусловлено пространственными препятствиями, создаваемыми *трет*-бутильной группой для *орто*-замещения.

Факторы парциальных скоростей дают очень важную информацию о двух тесно связанных между собой аспектах реакционной способности — *межмолекулярной* (субстратной) и *внутримолекулярной* (позиционной) селективности. Они определяют избирательность каждого конкретного электрофильного агента по отношению к различным субстратам. Некоторые электрофильные агенты обладают высокой межмолекулярной селективностью, и для них наблюдаются большие различия в скоростях замещения в зависимости от природы заместителя в кольце. Для других реагентов межмолекулярная селективность, напротив, весьма низка. Низкая межмолекулярная селективность характерна для сильных электрофильных агентов, в то время как слабые электрофильные агенты проявляют высокую межмолекулярную селективность. Следовательно, фактор парциальной скорости должен быть высоким для слабых электрофильных агентов и низким для сильных электрофилов.

Фактор парциальной скорости отражает также *позиционную* селективность замещения в *орто*-, *мета*- или *пара*-положении, которая также зависит от природы электрофильного агента. Дру-

гими словами, фактор парциальной скорости отражает связь внутримолекулярной селективности с природой электрофильного агента. Существует четко выраженная корреляция между меж- и внутримолекулярной селективностью для электрофильных агентов различной природы. Слабые электрофильные агенты, проявляющие высокую межмолекулярную селективность, характеризуются и высокой внутримолекулярной селективностью. Очень реакционноспособные электрофильные агенты проявляют низкую и меж- и внутримолекулярную селективность.

Для количественного описания селективности электрофилов предложен еще один параметр — *фактор селективности* (S_f), представляющий собой логарифм отношения $f_n/f_м$ для замещения в толуоле:

$$S_f = \lg \frac{f_n \text{ толуола}}{f_м \text{ толуола}}.$$

Этот фактор используется в тех случаях, когда можно надежно определить величину $f_м$ для толуола. Высокие значения S_f, так же как и высокие значения f_n, характерны для электрофильных агентов, проявляющих очень высокую меж- и внутимолекулярную селективность. Низкие значения S_f и f_n типичны для очень реакционноспособных электрофильных агентов. В табл. 13.4 приведены относительные скорости, факторы парциальных скоростей и факторы селективности для важнейших реакций электрофильного замещения в толуоле.

Таблица 13.4

Относительные скорости реакций, факторы парциальных скоростей f_o, f_n, $f_м$ и факторы селективности для важнейших реакций электрофильного замещения в толуоле (стандарт — бензол)

Реакция	$K_{отн}$ $\left(\frac{K_{толуол}}{K_{бензол}}\right)$	f_o	f_n	$f_м$	S_f
1	2	3	4	5	6
Бромирование. Br_2 в CH_3COOH, 25 °C	606	600	2420	5,5	2,644
Хлорирование. Cl_2 в CH_3COOH, 25 °C	344	617	820	4,95	2,219
Ацетилирование. CH_3COCl, $AlCl_3$, $ClCH_2CH_2Cl$, 25 °C	128	4,5	749	4,8	2,195
Бензоилирование. C_6H_5COCl, $AlCl_3$, $ClCH_2CH_2Cl$, 25 °C	117	32,6	626	4,9	2,107
Дейтерирование. D_2O, CF_3COOD, 70 °C	156	253	421	3,8	2,044

1	2	3	4	5	6
Протонирование. HF, BF_3, гептан, 20 °C	59,5	103	145	3,1	1,670
Бромирование. $HOBr$, $HClO_4$, 50%-й водный диоксан, 25 °C	36	76	59	2,5	1,373
Хлорирование. $HOCl$; $HClO_4$, 50%-й водный диоксан, 25 °C	20,6	134	32	4,0	1,311
Нитрование. HNO_3 в CH_3NO_2, 25 °C	20,5	38,9	45,7	2,3	1,363
Сульфирование. $C_6H_5SO_2Cl$, $AlCl_3$, 25 °C	7,7	6,8	30,2	2,1	1,160
Меркурирование. $Hg(OAc)_2$, $AcOH$, 25 °C	6,5	5,7	23,0	2,2	1,014
Метилирование. CH_3Br, $GaBr_3$, толуол, 25 °C	5,5	9,5	11,8	1,7	0,842
Изопропилирование. $(CH_3)_2CHBr$, $GaBr_3$, толуол	1,75	1,8	5,1	1,4	0,554
трет-Бутилирование. $(CH_3)_3CBr$, $GaBr_3$, толуол, 25 °C	1,6	0,0	6,6	1,6	0,625

Активность электрофильного агента повышается от молекулярного брома в уксусной кислоте к комплексу *трет*-бутилбромида с трехбромистым галлием в реакции алкилирования по Фриделю—Крафтсу. Селективность наиболее высока для электрофильных агентов, представленных в верхней части таблицы. К ним относятся молекулярный бром, хлор, ацилирующие агенты. Протонирование, нитрование, меркурирование, как правило, не отличаются высокой селективностью, а алкилирование по Фриделю—Крафтсу вообще мало селективно. При алкилировании толуола комплексом алкилгалогенида с бромистым галлием образуется 21—32% *мета*-изомера, тогда как при бромировании и хлорировании в уксусной кислоте доля *мета*-изомера не превышает 0,3%.

Данные, приведенные в табл. 13.4, удобно представить в виде графика зависимости величны $\lg f_n$ от S_f (рис. 13.5). Как видно, наблюдается превосходная линейная корреляция этих величин для очень многих реакций электрофильного ароматического замещения в толуоле. Необходимо отметить, что прямая на этом рисунке проходит через начало координат. Эта точка соответствует статистическому распределению *орто*-, *мета*- и *пара*-изомеров, которое не достигается ни для одного из известных в настоящее время активных электрофильных реагентов.

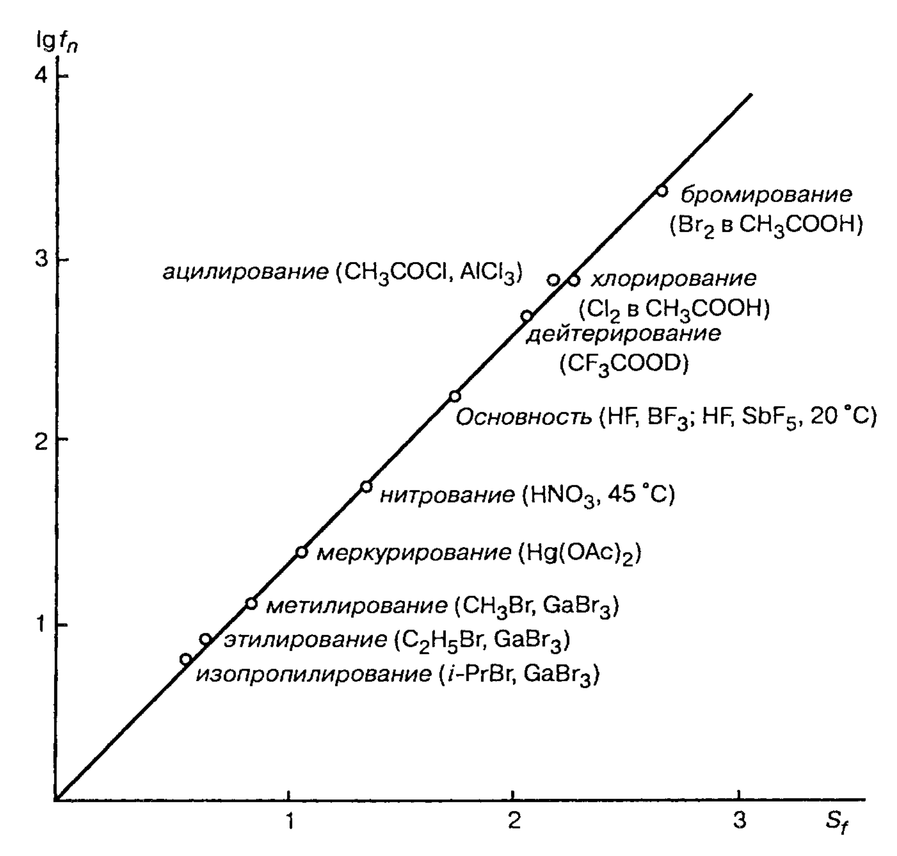


Рис. 13.5. Зависимость между реакционной способностью ($\lg f_n$) и селективностью (S_f) различных реакций замещения в толуоле

Реакционная способность и селективность определенным образом связаны с положением переходного состояния на координате реакции. Для слабых электрофильных агентов переходное состояние достигается поздно по координате реакции и по своей структуре подобно σ-комплексу. Связь электрофильного агента с бензольным кольцом в таком переходном состоянии развита очень сильно, и в результате в кольце возникает значительный положительный заряд. В этой ситуации проявляется максимально сильное влияние заместителя на скорость реакции электрофильного замещения. С другой стороны, для очень активных электрофильных агентов переходное состояние достигается очень рано, и по своей структуре оно более сходно с исходными реагентами, чем с σ-комплексом. Положительный заряд в кольце развит слабо, так же как и влияние заместителей в бензольном кольце. Приведенная аргументация находится в хорошем соответствии с ос-

новными положениями постулата Хэммода. Использование корреляционного анализа и уравнения Гаммета позволяет несколько по-другому и более глубоко подойти к проблеме зависимости структуры переходного состояния от природы электрофильного агента (см. 13.6.7).

Во многих случаях, особенно для реакционноспособных субстратов, содержащих сильные электронодонорные группы NR_2, OR, OH, NH_2 и т.д., трудно получить надежные значения величин f_n и $f_м$, так как f_n велико, а $f_м$ мало. С такой же проблемой приходится сталкиваться и для реакций замещения под действием слабых электрофильных агентов, где точное определение величины $f_м$ особенно затруднительно. Уже при бромировании и хлорировании толуола в уксусной кислоте доля *мета*-бром(хлор)толуола не превышает 0,5%. При бромировании анизола, моно- и диалкиланилинов и других реакционноспособных субстратов количество *мета*-изомера невозможно определить даже с помощью очень чувствительной ГЖХ. Оригинальным методом решения этой важной проблемы ориентации является изучение простейшей реакции изотопного обмена водорода в кислой среде для селективно дейтерированных или тритированных модельных соединений. Это исключительно чувствительный метод, который позволяет оценить факторы парциальных скоростей, имеющие величину порядка 10^3-10^4. В качестве примера приведены относительные скорости для реакции протодедейтерирования (замещения дейтерия на протий) изотопно замещенных анизолов в реакции с водной $HClO_4$:

	C₆H₅D	*орто*-D-анизол	*мета*-D-анизол	*пара*-D-анизол
относительная скорость	1	$6 \cdot 10^4$	0,3	$2 \cdot 10^4$

Для аналогичной реакции замещения трития на протий для различных ксилолов определены следующие значения факторов парциальных скоростей:

	C₆H₅T	*о*-ксилол	*м*-ксилол	*п*-ксилол
факторы парциальных скоростей	1	1340 (положение 3); 1900 (положение 4)	36600 (положение 5); 78800 (положение 4)	1460

13.6.5. ОРИЕНТАЦИЯ ЗАМЕЩЕНИЯ ПРИ НАЛИЧИИ НЕСКОЛЬКИХ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ

При наличии двух групп в бензольном кольце возможны случаи согласованной или несогласованной ориентации. Согласованная ориентация наблюдается при наличии двух ориентантов I рода или двух ориентантов II рода в *мета*-положении друг к другу. Согласованная ориентация наблюдается при наличии в *пара*- или *орто*-положении одного ориентанта I рода и одного ориентаната II рода. Среди огромного числа примеров согласованной ориентации двух и более заместителей приведем только некоторые наиболее наглядные примеры:

$$CH_3-C_6H_3(CH_3)_2 + Br_2 \xrightarrow[10^{\circ}C]{CCl_4} CH_3-C_6H_2(CH_3)_2-Br \quad (80-82\%)$$

$$HO-C_6H_4-NO_2 \xrightarrow[(CH_3CO)_2O]{HNO_3} HO-C_6H_3(O_2N)-NO_2 \quad (43\%)$$

Для приведенных ниже дизамещенных производных бензола цифрами обозначены выходы *орто*-, *мета*- и *пара*-изомеров в реакции нитрования при согласованной ориентации двух групп:

Cl, Cl: (4%), (96%)

CH_3, NO_2: (>99%), (<1%)

COOH, Br: (80%), 0, (20%)

CH_3, Cl: (59%), (9%), (32%)

Если два имеющихся заместителя обладают различным ориентирующим влиянием, их целесообразно разделить на три класса:

1) сильные активирующие *орто—пара*-ориентанты (NR_2; NHR; NH_2; OH; OR);

2) алкильные группы и галогены;

3) дезактивирующие *мета*-ориентанты.

Если два заместителя принадлежат к разным классам, всегда преобладает ориентирующий эффект активирующего заместителя, т.е. *орто—пара*-ориентанта по сравнению с *мета*-ориентанатом, например в нитровании:

Наконец, если при несогласованной ориентации оба заместителя принадлежат к одному классу, следует ожидать образования сложной смеси изомерных продуктов:

Последний пример интересен в том отношении, что он демонстрирует более высокую активирующую способность $NHCOCH_3$-группы по сравнению с алкоксильной группой. Эти правила необходимо соблюдать при выборе пути синтеза полизамещенных производных бензола.

13.6.6. УРАВНЕНИЕ ГАММЕТА ДЛЯ РЕАКЦИЙ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО АРОМАТИЧЕСКОГО ЗАМЕЩЕНИЯ. ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ОБ ЭЛЕКТРОННЫХ ЭФФЕКТАХ

В главе 3 (см. 3.4.3) указывалось, что константы σ в уравнении Гаммета в разных реакциях могут иметь разную величину для одного и того же заместителя. В основном это связано с типом заряда, возникающим в переходном состоянии (или в продукте) реакции на реагирующей группе, и способностью заместетеля, находящегося в определенном положении к реакционному центру, взаимодействовать с этим зарядом путем прямого сопряжения. Так, для ионизации замещенных бензойных кислот применяются оригинальные гамметовы константы σ, но для ионизации замещенных фенолов или арилметановых CH-кислот для (−*M*)-заместителей в *пара*-положении необходимо использовать константы σ_n^- (см. гл. 3):

прямого сопряжения NO_2 с COO^- нет; $\sigma_n(NO_2) = 0,78$

имеется прямое сопряжение между NO_2 и $-O^-$ или CH_2^-; $\sigma_n^-(NO_2) = 1,28$

Так называемая «константа» заместителя прямо связана с типом реакции. В конце 1960-х гг. был проделан следующий эксперимент. Была проанализирована применимость уравнения Гаммета более чем к тридцати различным реакциям разнообразных типов (ионизация фенолов и анилинов, диссоциация бензойных кислот, сольволиз бензилгалогенидов и т.д.), осуществляющихся при действии электрофильных или нуклеофильных агентов. При этом для всех *мета*-заместителей константы σ считались «известными» (по таблице Гаммета), а для *пара*-нитрогруппы константу σ «определяли» с помощью наилучшей прямой, проведенной через точки, соответствующие заместителям с «известными» значениями σ. В результате для разных реакций получили «константы» $\sigma_n(NO_2)$, которые имели значения от 0,76 до 1,33, причем величины σ не концентрировались вокруг известных констант ($\sigma_n(NO_2) = 0{,}78$ и $\sigma_n^-(NO_2) = 1{,}28$), а плавно изменялись в указанном интервале.

Учитывая такую ситуацию с «константами» σ, следует ожидать, что в реакциях $S_E(\mathrm{Ar})$, харктеризующихся возникновением положительного заряда в *орто-* и *пара*-положениях к месту электрофильной атаки, для *пара*-заместителей будут применимы не константы σ Гаммета (определенные для ионизации замещенных бензойных кислот), а другой набор σ-констант. Они обозначаются символом σ^+ («сигма с плюсом») и называются электрофильными константами заместителей.

В качестве модельной реакции для определения σ^+ был выбран гидролиз *мета-* и *пара*-замещенных кумилхлоридов (α,α-диметилбензилхлоридов) в 90%-м водном ацетоне при 25 °C (Г.Браун, 1958):

$$X\text{-}C_6H_4\text{-}C(CH_3)_2\text{-}Cl \xrightarrow[25^\circ C]{\text{ацетон—вода}} \left[X\text{-}C_6H_4\text{-}\overset{\oplus}{C}(CH_3)_2\ Cl^{\ominus}\right] \xrightarrow{H_2O}$$

$$\longrightarrow X\text{-}C_6H_4\text{-}C(CH_3)_2\text{-}OH + HCl$$

Это типичная реакция мономолекулярного нуклеофильного замещения S_N1 у насыщенного атома углерода, где в качестве интермедиата образуется третичный карбокатион, который очень удачно моделирует σ-комплекс в процессах электрофильного ароматического замещения, поскольку в обоих случаях возможно прямое полярное сопряжение заместителя с карбокатионным центром для заместителя в *пара*-положении:

На основании экспериментальных значений констант скоростей для *мета*-замещенных кумилхлоридов и констант $\sigma_м$ Гаммета для них была определена константа реакции ρ (−4,54), а затем были рассчитаны величины новых констант σ^+ для более чем тридцати заместителей в *пара*-положении. В табл. 13.5 приведены значения констант $\sigma_м$, $\sigma_п$ и $\sigma_п^+$ для ряда наиболее часто встречающихся заместителей. Очевидно, что константы $\sigma_п^+$ очень сильно отличаются от констант $\sigma_п$ для (+*M*)-заместителей, способных к прямому сопряжению с электронодефицитным центром в арениевом ионе. Для (−*M*)-заместителей $\sigma_п^+$ и $\sigma_п$ близки по величине, так же как и для всех заместителей в *мета*-положении $\sigma_м^+ \approx \sigma_м$. Данные табл. 13.5 подтверждают эти выводы.

Таблица 13.5

Константы заместителей $\sigma_м$ и $\sigma_п$ Гаммета и $\sigma_м^+$ и $\sigma_п^+$ Брауна

Заместитель	*мета-*			*пара-*		
	$\sigma_м$	$\sigma_м^+$	$\Delta\sigma = \sigma_м^+ - \sigma_м$	$\sigma_п$	$\sigma_п^+$	$\Delta\sigma = \sigma_п^+ - \sigma_п$
H(стандарт)	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
CH_3	−0,069	−0,066	0,003	−0,170	−0,311	−0,141
C_2H_5	−0,070	−0,064	0,006	−0,151	−0,295	0,144
$(CH_3)CH$	−0,080	−0,060	0,020	−0,151	−0,280	−0,129
$(CH_3)_3C$	−0,100	−0,059	0,041	−0,197	0,256	−0,159
C_6H_5	0,060	0,109	0,049	−0,010	0,179	−0,169
F	0,337	0,352	0,015	0,062	−0,073	−0,135
Cl	0,373	0,399	0,026	0,227	0,114	−0,113
Br	0,391	0,405	0,014	0,232	0,150	−0,082
I	0,352	0,359	0,007	0,180	0,135	−0,055
OH	0,121	—	—	−0,370	−0,920	−0,550
OCH_3	0,115	0,047	−0,068	−0,268	−0,778	−0,510
SCH_3	0,150	0,160	0,010	0,000	−0,600	−0,600
NH_2	−0,160	−0,160	0,000	−0,660	−1,300	−0,640
$N(CH_3)_2$	−0,210	—	—	−0,830	−1,700	−0,870
$NHCOCH_3$	0,210	—	—	0,000	−0,610	−0,610
COOH	0,370	0,322	−0,048	0,450	0,420	−0,030
$COOC_2H_5$	0,370	0,366	−0,004	0,450	0,480	0,030
CN	0,560	0,560	0,000	0,660	0,659	−0,001
NO_2	0,710	0,674	0,036	0,778	0,790	0,012
CF_3	0,430	0,520	0,090	0,540	0,610	0,070

Константы σ^+ хорошо описывают реакции с поздним переходным состоянием, похожим на аренониевый ион. Однако константы σ_n^+ — не истинные константы. В реакциях S_E(Ar) значения σ часто распределяются в виде непрерывной шкалы от σ Гаммета до σ^+ Брауна.

Юкава и Цуно предложили использовать многопараметровую корреляцию, в которой новый параметр r учитывает степень прямого сопряжения заместителя с положительным зарядом, возникающим в переходном состоянии:

$$\lg (k/k_0) = \rho\ [\sigma + r\ (\sigma^+ - \sigma)].$$

При $r \to 1$ уравнение Юкава—Цуно превращается в уравнение Брауна $\lg (k/k_0) = \rho\sigma^+$, а при $r \to 0$ — в уравнение Гаммета $\lg (k/k_0) = \rho\sigma$. Рациональность такого подхода очевидна. Как было сказано выше, степень прямого сопряжения в переходном состоянии зависит от активности электрофильного агента. В случае слабых электрофилов (Br_2 или Cl_2 в CH_3COOH; $RCOCl + AlCl_3$) наблюдается максимальное сопряжение заместителя с реакционным центром, переходное состояние близко к σ-комплесу и $r \approx 1$.

В этих случаях атом фтора в *пара*-положении проявляет свойства активирующего заместителя; сильный активирующий эффект проявляют группы $NHCOCH_3$, S—CH_3, OC_6H_5, OR в *пара*-положении к реакционному центру. Активирующее влияние группы $NHCOCH_3$ позволяет очень точно оценить величину параметра r в уравнении Юкава—Цуно, так для нее $\sigma_n \approx 0$, а $\sigma_n^+ = -0{,}6$. Для очень сильных электрофильных агентов типа $NO_2^+BF_4^-$ (+M)-эффект заместителя проявляется в минимальной степени, что указывает на раннее переходное состояние таких процессов.

Другим, более важным критерием положения переходного состояния на координате реакции и степени его приближения к аренониевому иону является величина константы реакции ρ. Реакции электрофильного замещения под действием слабых электрофилов характеризуются высокой межмолекулярной селективностью и большим численным значением параметра ρ. Эти процессы проявляют очень высокую чувствительность к влиянию заместителей из *пара*-положения, поскольку переходное состояние по структуре близко или даже идентично σ-комплексу. Малое значение ρ для реакций с очень активными электрофильными агентами указывает на слабое влияние заместителей в раннем переходном состоянии, которое несет значительно меньшую долю заряда в бензольном кольце по сравнению с аренониевым ионом.

Это два крайних положения, между которыми располагаются все остальные электрофильные агенты. Таким образом, с помощью параметров ρ и r в уравнениях Брауна и Юкава—Цуно можно оценивать положение переходного состояния на координате реакции и степень его приближения к σ-комплексу (аренониевому иону). В табл. 13.6 приведены значения параметра ρ для некоторых типичных реакций электрофильного ароматического замещения в бензольном кольце.

Таблица 13.6

Значения ρ для реакций электрофильного ароматического замещения в бензольном кольце

Реакция	Условия	ρ
Бромирование	Br_2 в CH_3COOH, 25 °C	−12,1
Хлорирование	Cl_2 в CH_3COOH, 25 °C	−10,0
Ацетилирование	CH_3COCl, $AlCl_3$ в $C_2H_4Cl_2$, 25 °C	−9,1
Водородный обмен	H_2SO_4, CF_3COOH, H_2O	−8,2
Бромирование	$HOBr$, $HClO_4$, 50%-й водный диоксан, 25 °C	−6,2
Нитрование	HNO_3, CH_3COOH	−6,0
Меркурирование	$Hg(OCOCH_3)_2$, CH_3COOH, 25 °C	−4,0
Этилирование	CH_3CH_2Br, $GaBr_3$, 25 °C	−2,4

С помощью уравнения Брауна можно вывести линейную зависимость между межмолекулярной и внутримолекулярной селективностью. Мерой межмолекулярной селективности может служить f_n, а мерой внутримолекуярной селективности $S_f = \lg(f_n/f_м)$ —

$$\lg f_n = \rho\sigma_n^+$$

и

$$S_f = \lg(f_n/f_м) = \rho(\sigma_n^+ - \sigma_м) \text{ (так как } \sigma_м^+ \approx \sigma_м).$$

13.6.7. ОРИЕНТАЦИЯ КАК ОТРАЖЕНИЕ СВОЙСТВ ИСХОДНОГО АРЕНА

Второй подход к объяснению ориентации при электрофильном ароматическом замещении основан на предположении о том, что реакционная способность частично заложена уже в электронной структуре исходных реагентов. Такой подход привлекателен тем, что исходные реагенты изучать гораздо легче, чем свойства нестабильных интермедиатов, каковыми являются аренониевые ионы.

Ориентацию замещения в C_6H_5X обычно объясняют действием мезомерного и индуктивного эффектов заместителя X или их сочетанием.

В замещенных бензолах электронная плотность распределена в цикле неравномерно. Нарушение симметричности электронного облака бензольного кольца при введении в него заместителя может происходить двумя разными путями. Если заместителями являются аминогруппа, гидроксил, метоксил, метильная и тому подобные группы, которые на основании опытных данных относятся к ориентантам I рода, то электронная плотность в бензольном ядре в целом возрастает, в особенности в *орто-* и *пара*-положениях по механизму p,π-сопряжения в двух первых случаях и σ,π-сопряжения (гиперконъюгация) в случае толуола:

Если с бензольным кольцом связаны заместители II рода (NO_2, $^{\oplus}N(CH_3)_3$, COOH и т.д.), наблюдается уменьшение электронной плотности в бензольном кольце в целом и особенно в *орто-* и *пара*-положениях за счет $(-M)$ и $(-I)$-эффектов, действующих согласованно:

В приведенных примерах, а также при X=COR; CN; SO_3H; CHO; SO_2R; COOR; $B(OH)_2$ и других, решающую роль играет $(-M)$-эффект.

Механизм сопряжения, однако, становится невозможным в случае катиона триметилфениламмония, бензотрифторида, бензотрихлорида и т.п.:

В этих соединениях заместители оказывают влияние на бензольное кольцо только путем (—*I*)-эффекта. Этот эффект наводит значительные положительные заряды в *орто*-положениях, менее значительные — в *мета*-положениях и, по-видимому, не сказывается в *пара*-положении.

Таким образом, активирующие заместители I рода, которые стабилизируют аренониевый ион, увеличивают электронную плотность в *орто-* и *пара*-положениях исходных аренов (например, в анилине, феноле, алкилбензолах и т.д.) и поэтому являются *орто—пара*-ориентантами и ускоряет замещение по сравнению с бензолом.

Ориентанты II рода уменьшают электронную плотность во всех положениях бензольного кольца и особенно сильно в *орто-* и *пара*-положениях. Поэтому они являются *мета*-ориентирующими и уменьшают скорость электрофильного замещения.

Сильный отрицательный индуктивный эффект CF_3 и CCl_3 заместителей связан не с наличием ионного центра, а с накоплением электроотрицательных атомов при одном атоме углерода, который при этом как бы имитирует ионный центр.

Объяснить влияние заместителей на внутримолекулярную селективность электрофильного замещения в галогенбензолах на основании свойств ароматического субстрата гораздо сложнее. В данном случае основную роль играют π-донорные, а не σ-акцепторные свойства галогенов, что проявляется в величинах коэффициентов отдельных атомов в ВЗМО.

13.6.8. МОЛЕКУЛЯРНО-ОРБИТАЛЬНАЯ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ОРИЕНТАЦИИ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО АРОМАТИЧЕСКОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

13.6.8.а. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОРБИТАЛИ МОНОЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗОЛОВ

Молекула незамещенного бензола имеет шесть π-МО (гл. 12), три из которых (связывающие МО) заняты шестью π-электронами, а три другие — антисвязывающие — в основном электронном состоянии не заселены. Две верхние занятые и две нижние пустые МО попарно вырождены (т.е. имеют одинаковую энергию). Нижняя π-орбиталь не имеет узлов, две вырожденные ВЗМО

имеют по одной узловой плоскости симметрии, проходящие или через противоположные вершины, или через середины противоположных ребер шестиугольника молекулы. Две вырожденные НСМО имеют по два узла, а самая верхняя π-орбиталь — три узловых плоскости (см. рис. 12.1). Все орбитали бензола высокосимметричны как в топологическом, так и в истинном смысле, потому что атомный остов C_6H_6 сам имеет высокую симметрию.

Сначала рассмотрим, как изменится симметрия π-МО бензола при введении в молекулу вместо одного из атомов водорода π-донорного или π-акцепторного заместителя X. Для простоты не будем конкретизировать заместитель, а возьмем в качестве π-донора заполненную *p*-орбиталь, а в качестве π-акцептора — пустую *p*-орбиталь.

π-Система замещенного бензола C_6H_5X при наличии у X *p*-орбитали независимо от того, занята она или свободна, по сравнению с незамещенным бензолом преобразуется следующим образом:

Теперь базисный набор АО состоит из семи *p*-орбиталей, и, следовательно, число π-МО в молекуле C_6H_5X также равно семи. Если общее число π-МО (n) нечетно, то одна из них будет несвязывающей, и ниже ее будут лежать $(n-1)/2$ связывающих МО, а выше $(n-1)/2$ антисвязывающих МО, следовательно, в молекуле C_6H_5X имеются три связывающие, одна несвязывающая и три антисвязывающие (разрыхляющие) МО. Эти семь орбиталей можно построить с помощью метода ВМО, используя правило отбора, согласно которому взаимодействовать могут только орбитали одинаковой симметрии (см. гл. 2, ч. 1).

Метод построения π-МО C_6H_5X показан на рис. 13.6. В качестве общего элемента симметрии использована вертикальная зеркальная плоскость σ, проходящая через верхний и нижний атомы углерода бензольного кольца и через атом X. Относительно этой плоскости *p*-орбиталь атома X симметрична (*S*). Из шести π-МО бензола четыре орбитали (ψ_1, ψ_2, ψ_4 и ψ_6) симметричны относительно этой плоскости, и две орбитали (ψ_3 и ψ_5) антисимметричны (*A*). Таким образом, возмущение будет между парами

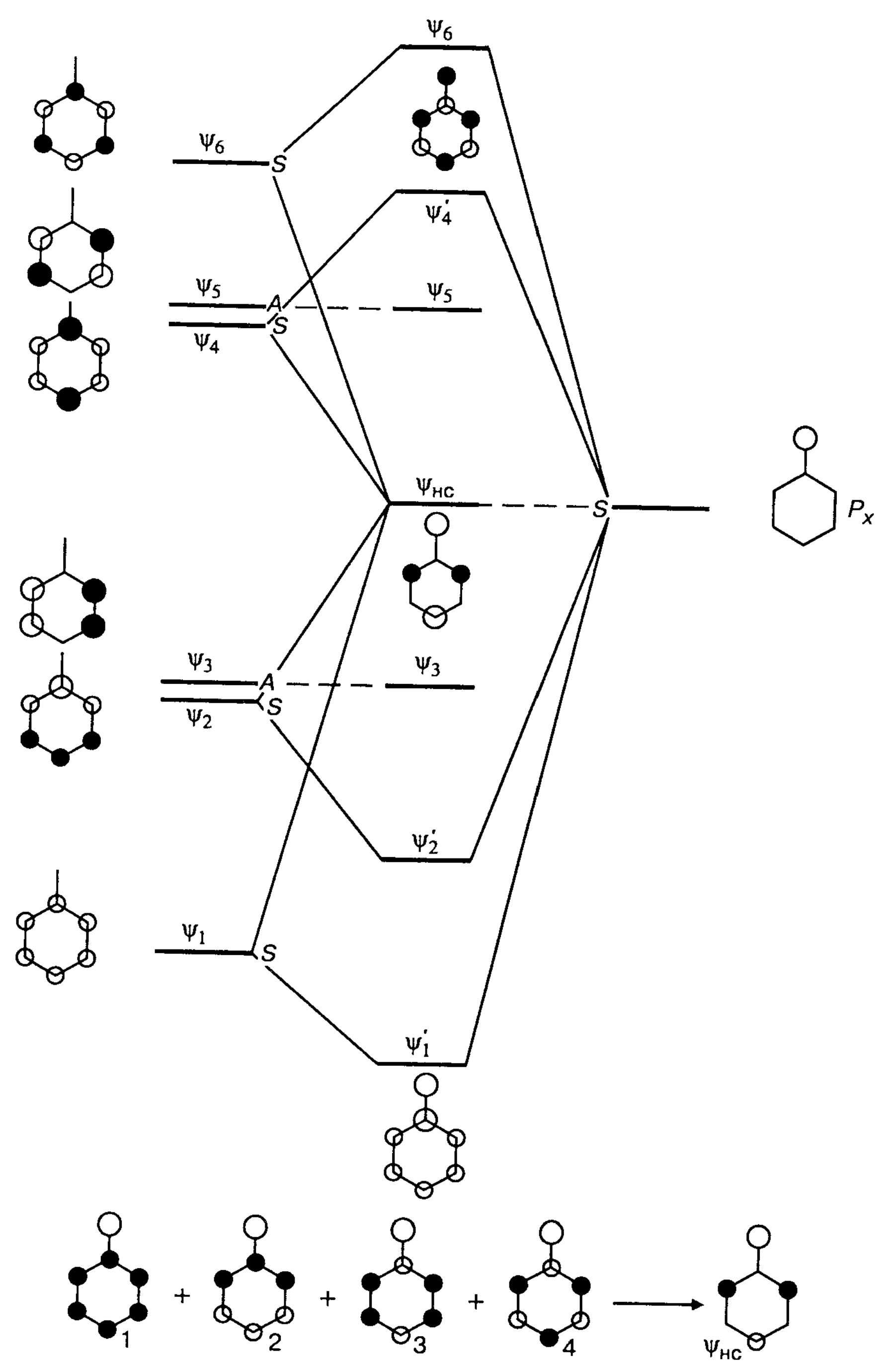


Рис. 13.6. π-МО молекулы C_6H_5X

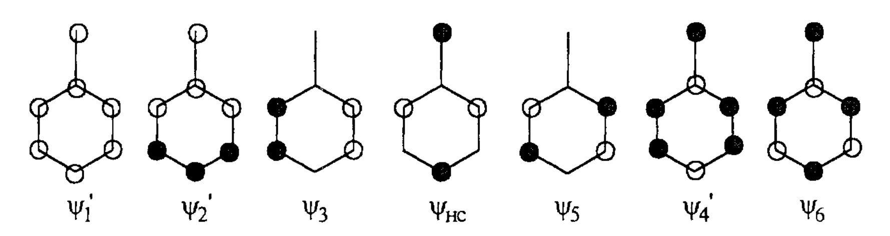
орбиталей ψ_1—p, ψ_2—p, ψ_4—p, ψ_6—p, а орбитали ψ_3 и ψ_5 при переходе от C_6H_6 и C_6H_5X останутся практически неизменными*.

При возмущении второго порядка между p_X и ψ_1 орбиталь p_X поднимается и дает орбиталь, обозначенную на рис. 13.6 цифрой 1, а орбиталь ψ_1 опускается, образуя орбиталь ψ_1'. При возмущении между p_X и ψ_2 аналогично образуется орбитали 2 (выше p_X) и ψ_2' (ниже ψ_2). При возмущении орбиталей p_X и ψ_4 орбиталь p_X опускается (до орбитали 3), а орбиталь ψ_4 поднимается, образуя орбиталь ψ_4'. Наконец, взаимное возмущение орбиталей p_X и ψ_6 дает возмущенные орбитали 4 и ψ_6'.

Таким образом, орбиталь p_X испытывает возмущения разного знака со стороны ψ_1, ψ_2 и ψ_4, ψ_6. Орбитали 1, 2, 3, 4 складываются и дают несвязывающую орбиталь $\psi_{нс}$ (аналогично образованию несвязывающей аллильной орбитали, рассмотренному в гл. 2). Мы получили семь орбиталей C_6H_5X: ψ_1', ψ_2', ψ_3, $\psi_{нс}$, ψ_5, ψ_4', ψ_6'.

Поскольку орбиталь $\psi_{нс}$ несвязывающая, в ней противоположные по знаку вклады от первого, третьего, пятого и седьмого атомов должны перемежаться нулевыми вкладами от четных (второго, четвертого и шестого) атомов (гл. 2).

Симметрию других орбиталей легко вывести, пользуясь правилами образования возмущенных орбиталей (гл. 2), согласно которому нижняя возмущенная орбиталь образуется путем взаимодействия базисных (невозмущенных) орбиталей в фазе, а верхняя — в противофазе. Тогда получим следующий набор орбиталей:

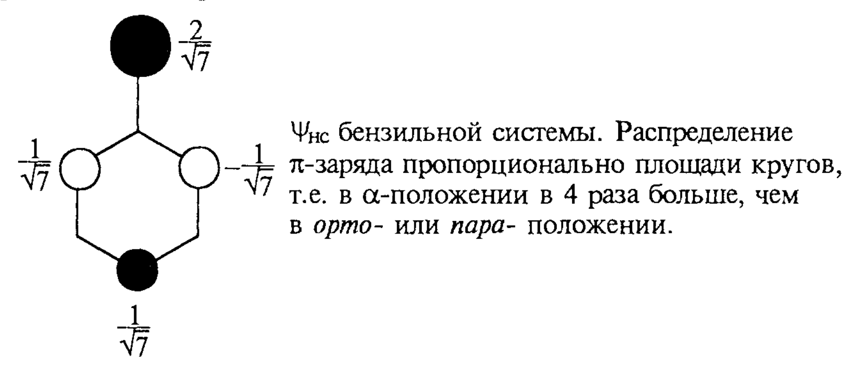


Приведенные эскизы орбиталей отражают идеализированную картину симметрии. В реальных орбиталях вклады от разных атомов могут быть неодинаковыми (т.е. кружки на схемах должны быть разного диаметра), нулевые вклады, показанные на схемах, могут быть ненулевыми и т.д. Тем не менее эта качественная картина, безусловно полезна и в первом приближении верна.

---

* На самом деле их энергия тоже немного изменится вследствие так называемых вторичных орбитальных взаимодействий.

Теперь обратим внимание на орбиталь $\psi_{нс}$. Как показано ниже, если орбиталь p_X лежит между ВЗМО и НСМО бензола, то по энергии орбиталь $\psi_{нс}$ будет близка к орбитали p_X. Значит, и внешне $\psi_{нс}$ будет похожа на p_X, т.е. плотность этой орбитали будет наиболее высока на атоме X. Это подтверждается, например, расчетами бензильного катиона, радикала и аниона методом Хюккеля (см. гл. 2, ч. 1). Плотность несвязывающей орбитали на бензильном атоме углерода оказывается в 4 раза выше, чем в *орто-* и *пара*-положениях. На схеме это можно отобразить кружками разного диаметра:



$\Psi_{нс}$ бензильной системы. Распределение π-заряда пропорционально площади кругов, т.е. в α-положении в 4 раза больше, чем в *орто-* или *пара-* положении.

13.6.8.6. π-ДОНОРНЫЕ ЗАМЕСТИТЕЛИ

Если на орбитали p_X находится электронная пара, то заместитель X будет π-донорным. Донорная орбиталь таких заместителей — это орбиталь, занятая неподеленной парой электронов. В большинстве случаев уровень орбитали p_X у таких заместителей лежит ниже уровня ВЗМО бензола. Поэтому орбиталь p_X на рис. 13.6 нужно перенести вниз и поместить между ψ_1 и ВЗМО бензола. Тогда резко возрастает энергетическая щель между симметричными разрыхляющими π^*-орбиталями бензола и орбиталью p_X, и поэтому взаимное возмущение их должно ослабиться. Если оно ослабилось до такой степени, что им можно пренебречь, то получися простая диаграмма, представленная на рис. 13.8. Из диаграммы видно, что высшей занятой МО в данном случае становится орбиталь ψ_2', плотность которой расположена главным образом на атомах углерода бензольного кольца (поскольку она ближе по энергии к орбитали ψ_2 бензола, чем к орбитали p_X), тогда как на рис. 13.6 высшей занятой (при условии, что орбиталь p_X заселена) была орбиталь $\psi_{нс}$, плотность которой выше на заместителе X, чем в бензольном кольце. Следовательно, электрофил будет атаковать не атом X, а ароматическое кольцо. Уровень ψ_2' ВЗМО в бензоле с π-донорным заместителем выше, чем уровни ψ_2 или ψ_3 в незамещенном бензоле

(рис. 13.7). Поэтому энергетическая щель между НСМО электрофила и ВЗМО арена при наличии π-донорных заместителей будет меньше, чем в случае незамещенного бензола, т.е. реакционная способность C_6H_5X будет выше реакционной способности бензола. Это согласуется с известными данными, обсуждавшимися в предыдущих разделах.

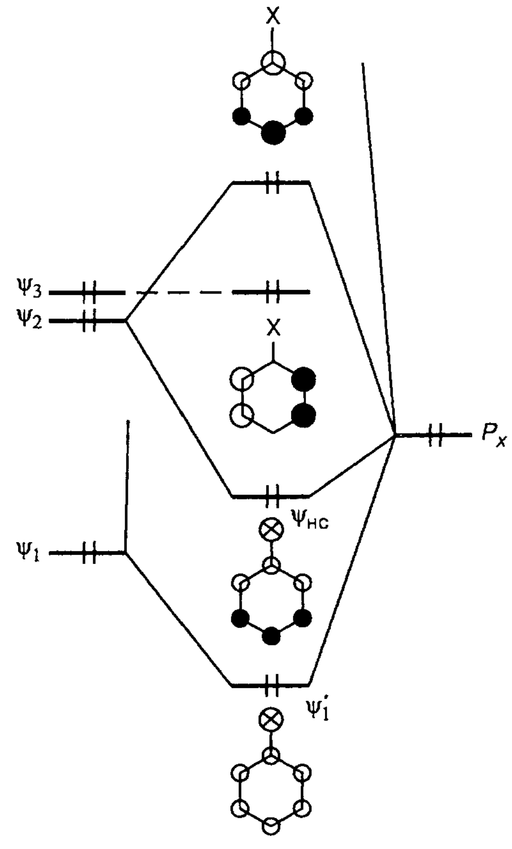


Рис. 13.7. Взаимодействие π-МО бензольного кольца с электроотрицательным заместителем, имеющим неподеленную пару электронов

Орбиталь $\psi_{нс}$, плотность которой сосредоточена в основном на атоме X, будет расположена низко (третья по счету от ВЗМО; рис. 13.7). Эта орбиталь эквивалентна тому, что химики называют «неподеленной парой» атома X.

В качестве количественной иллюстрации рассмотрим молекулу анилина $C_6H_5NH_2$, в которой группа NH_2 является сильным π-донором. Результаты неэмпирического расчета этой молекулы в сравнении с бензолом приведены на рис. 13.8, который следует сопоставить с рис. 13.7.

Отсюда можно сделать следующие выводы.

1. ВЗМО анилина расположена на 1 эВ (23 ккал/моль) выше ВЗМО бензола. Это подтверждает известные данные, что в электрофильных реакциях анилин более реакционноспособен.

2. Орбиталь ψ_3 анилина имеет практически такую же энергию, как и ВЗМО (ψ_2 и ψ_3) бензола. Это подтверждает предположение о том, что ψ_3 бензола не возмущается *p*-орбиталью из-за их разной симметрии.

3. Орбиталь «неподеленной пары» $\psi_{нс}$ анилина не является высшей занятой. Это соответствует тому факту, что в анилине электрофильная атака осуществляется в кольцо.

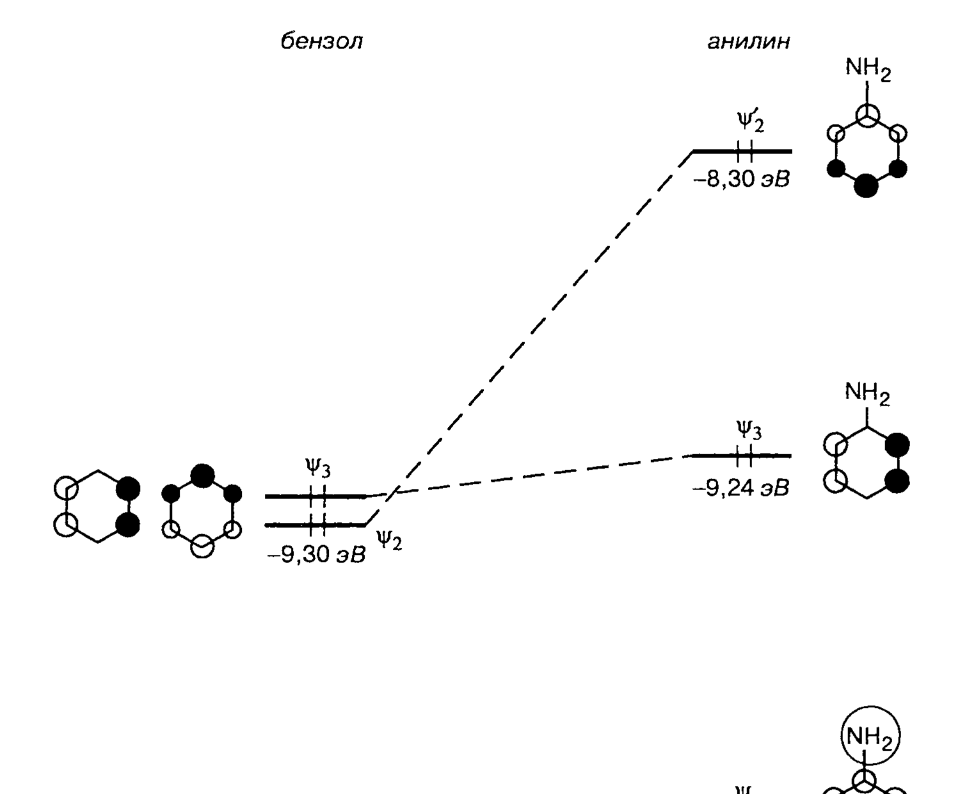


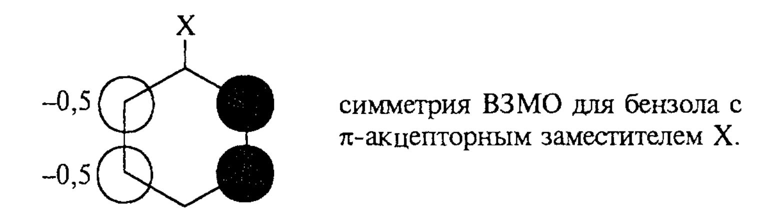
Рис. 13.8. Рассчитанные энергии верхних занятых МО молекул бензола и анилина

13.6.8.в. π-АКЦЕПТОРНЫЕ ЗАМЕСТИТЕЛИ

π-Акцепторные заместители имеют дефицит электронов на π-орбитали атома, связанного с бензольным кольцом (NO_2,—COR, —SO_3H и др.). Эти группы мы представим неким атомом X, имеющим пустую *p*-орбиталь. Пустая *p*-орбиталь лежит относительно высоко (иначе она не была бы пустой), например в районе незанятых орбиталей ψ_4 и ψ_5 бензола, поэтому она наиболее эффективно взаимодействует с этими орбиталями. Взаимодействие со связывающими орбиталями бензола будет слабым, но, поскольку нас интересует ВЗМО замещенного π-акцепторным заместителем бензола, нужно рассмотреть именно эти сла-

бые возмущения. Если акцепторная орбиталь p_X лежит выше занятых орбиталей бензола, то для рассмотрения их взаимодействий можно использовать диаграмму, приведенную на рис. 13.6.

Если орбиталь p_X пустая, то и орбиталь $\psi_{нс}$ будет пустой, и, следовательно, ВЗМО — это орбиталь ψ_3. Она имеет симметрию, отличающуюся от симметрии ВЗМО в случае π-донорного заместителя (ср. рис. 13.7):



На рис. 13.9 приведены рассчитанные неэмпирически методом энергии ВЗМО нитробензола и бензола. ВЗМО нитробензола практически вырождены (разность энергий составляет всего 0,7 ккал/моль), они лежат на 0,6 эВ (19 ккал/моль) ниже, чем ВЗМО бензола. Таким образом, метод молекулярных орбиталей подтверждает, что нитробензол менее реакционноспособен по сравнению с бензолом.

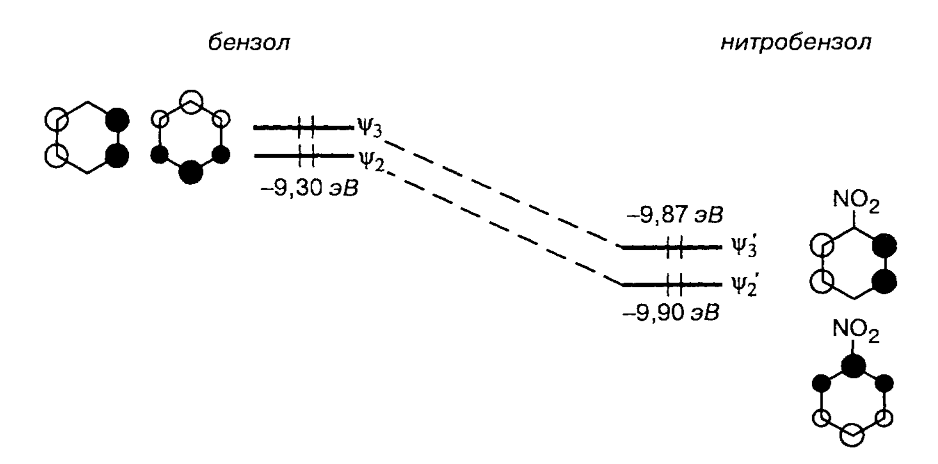
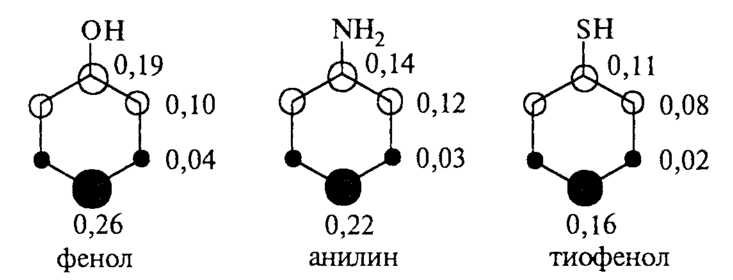


Рис. 13.9. Рассчитанные энергии верхних занятых МО молекул бензола и нитробензола

13.6.8.г. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПЛОТНОСТИ ВЗМО В МОНОЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗОЛАХ И ЕГО СВЯЗЬ С ОРИЕНТАЦИЕЙ

Согласно теории граничных орбиталей (гл. 2), основным фактором, определяющим реакционную способность в электрофильном ароматическом замещении, является взаимодействие ВЗМО арена и НСМО электрофила. Чем меньше энергетическая щель между этими орбиталями, тем более прочен первоначальный донорно-акцепторный комплекс между ArH и E^+, а это способствует его переходу в аренониевый ион и далее в продукт реакции. Ориентация должна определяться относительным вкладом *p*-АО каждого атома углерода бензольного кольца в ВЗМО. Эти вклады (коэффициенты) вычисляются квантово-механическими методами. Квадрат коэффициента характеризует π-электронную плотность на данном атоме в данной орбитали (ВЗМО).

Ниже показано распределение электронной плотности на ВЗМО в некоторых замещенных бензолах, содержащих донорные заместители, вычисленные неэмпирическим путем:



Во всех случаях плотность ВЗМО изменяется в последовательности *пара*- > *ипсо*- > *орто*- > *мета*-.

Эти результаты, во-первых, хорошо согласуюся с *орто—пара*-ориентирующим эффектом таких (+*M*)-заместителей. Однако следует еще раз подчеркнуть, что на основании одних лишь орбитальных коэффициентов, показывающих распределение электронной плотности на ВЗМО, количественные выводы о распределении изомерных продуктов реакции, в общем, делать нельзя. Как было сказано в главе 2, направление реакции определяется не только плотностью граничной орбитали на данном атоме, но и суммарным электрическим зарядом на этом атоме. В основное уравнение метода ВМО входит как орбитальный, так и кулоновский член. Существуют реакции, в которых основную роль играет один из них. Если можно пренебречь кулоновским взаимодействием, то говорят, что в реакции наблюдается «орбитальный контроль», а если можно пренебречь орбитальным членом, то реакция «контролируется зарядом».

Однако в общем случае нужно учитывать оба этих типа взаимодействия: орбитальное, сила которого зависит от коэффициента, с которым данный атом входит в граничную орбиталь, и кулоновское, сила которого зависит от заряда на данном атоме.

Во-вторых, приведенные диаграммы говорят о том, что *ипсо*-атака очень выгодна. Обычно, как уже говорилось в разделе 13.6, *ипсо*-атака не приведет к продуктам *ипсо*-замещения X на E, так как для этого необходимо, чтобы произошло отщепление малостабильных катионов OH^+, NH_2^+, SH^+, Cl^+, F^+. Поэтому *ипсо*-σ-комплекс будет или распадаться в обратном направлении, или претерпевать карбокатионную перегруппировку с переходом в *орто*-продукт:

$-H^{\oplus}$

ипсо-σ-комплекс

орто-комплексы

В этом случае выход *орто*-изомера будет выше, чем можно ожидать на основании теоретических соображений.

В качестве примера такой перегруппировки рассмотрим ориентацию в реакции электрофильного гидроксилирования толуола (В.А. Коптюг, 1981). Эту реакцию проводят в суперкислой среде, где катион OH^+ (электрофильный агент) относительно устойчив; OH^+ получается из пероксида водорода и фторсульфоновой кислоты:

$$C_6H_5CH_3 \xrightarrow[-78\ ^\circ C]{H_2O_2-FSO_3H-SO_2ClF} o\text{-}CH_3C_6H_4OH + m\text{-}CH_3C_6H_4OH + p\text{-}CH_3C_6H_4OH$$

(*орто-*, *мета-*, *пара*-крезолы)
(71%) (6%) (23%)

В этой реакции очень высок выход *орто*-креозола.

С другой стороны, при гидроксилировании фторбензола выход *орто*-изомера в три раза меньше выхода *пара*-изомера:

$$C_6H_5F \xrightarrow[-78\ ^\circ C]{H_2O_2-FSO_3H-SO_2FCl} o\text{-}FC_6H_4OH + m\text{-}FC_6H_4OH + p\text{-}FC_6H_4OH$$

(24%) (3%) (73%)

(*орто-, мета-, пара*-фторфенолы)

Это не согласуется с картиной распределения электронной плотности на ВЗМО, которая для толуола и фторбензола практически одинакова, с наибольшими коэффициентами в *ипсо*- и *пара*-положениях. Фторбензол реагирует в соответствии с картиной распределения электронной плотности на ВЗМО (*пара*- > > *орто*- > *мета*-), а толуол — нет (*орто*- > *пара*- > *мета*-).

Чтобы объяснить наблюдающееся расхождение в ориентации между толуолом и фторбензолом, имеющими близкие картины распределения электронной плотности на ВЗМО, необходимо принять, что атака электрофила происходит не «на атом», а «на π-связь» между данной парой атомов. Например, для *орто*-замещения:

атака "на атом" атака "на π-связь"

При атаке «на атом» важен коэффициент атома С(2) в ВЗМО, а при атаке «на π-связь» — сумма коэффициентов С(2) и С(1). Точно так же для кулоновского члена при атаке «на атом» учитывается только заряд на С(2), а при атаке «на связь» может образоваться или *ипсо*- или *орто*-σ-комплекс:

или

ипсо-комплекс

орто-комплекс

Как было отмечено в разделе 13.6.1, *ипсо*-комплексы, как правило, мало устойчивы. Следовательно, преимущественно будет образовываться *орто*-комплекс.

Получается интересная ситуация: большая плотность ВЗМО на *ипсо*-атоме углерода способствует атаке электрофила на π-связь C(1)—C(2), но не способствует образованию *ипсо*-комплекса, так как термодинамически он значительно менее устойчив, чем *орто*-комплекс. Если же *ипсо*-комплекс в малом количестве все же образуется, то он может перегруппироваться в *орто*-комплекс, давая дополнительное количество *орто*-продукта. Следовательно, можно сделать важный вывод: для замещенных бензолов, у которых на *ипсо*-атоме углерода большая плотность ВЗМО, должен наблюдаться относительно высокий выход *орто*-замещения.

Гидроксилирование толуола можно представить следующей схемой:

узел; 1,2; 3,4; или; а; б; в; г; $-CH_3$; $-H^{\oplus}$; не образуются

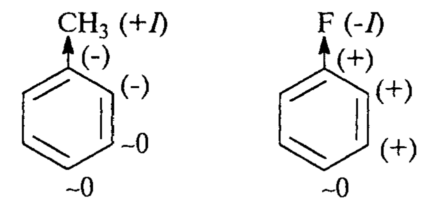
Поскольку ВЗМО имеет узел в зоне связи C(2)—C(3) (или C(5)—C(6)), образованием 2,3-интермедиата можно пренебречь. Значит, *мета*- и *пара*-крезолы образуются через 3,4-интермедиат (пути *в* и *г*). Перегруппировка *ипсо*-σ-комплекса (путь *а*) дает 12% *орто*-креозола «сверх нормы». Это доказано опытами с толуолом-1-^{13}C :

$$\xrightarrow[-78\ ^\circ C]{H_2O_2+FSO_3H+SO_2FCl}\ (12\%) + (59\%) + \text{другие изомеры}$$

Следовательно, 59% *орто*-изомера образуется по пути (*б*), т.е. связано с орбитальными коэффициентами и зарядами на атомах связей С(1)—С(2) (С(1)—С(6)) и С(3)—С(4) (С(4)—С(5)), а также с относительной термодинамической устойчивостью изомерных σ-комплексов (см. табл. 13.3).

Следует подчеркнуть, что в модели «атаки по связи» высокая доля *орто*-изомера в продукте реакции толуола по сравнению с *пара*-изомерами обусловлена орбитальным контролем (С(1) + + С(2) > С(3) + С(4)) на стадии первоначального связывания гидроксилирующего агента исходной молекулой арена. Обращение соотношения *орто*- и *пара*-изомеров при переходе от толуола к фторбензолу, имеющему аналогичную ВЗМО, объясняется различием зарядовго и термодинамического (устойчивость изомерных σ-комплексов) факторов для реакций этих соединений. В исходных молекулах толуола и фторбензола заряды распределены не так, как плотность ВЗМО:

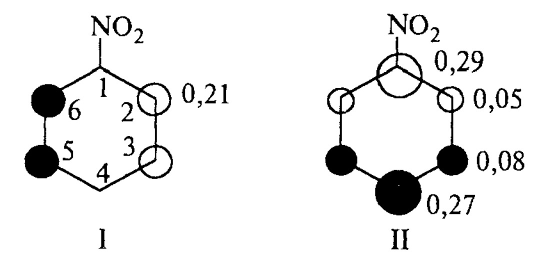
Распределение зарядов в нереагирующих молекулах (см. 13.6.8)



Очевидно, что *орто—ипсо*-атака электрофила в случае толуола предпочтительнее, чем в случае фторбензола.

Модель «атака по связи», по-видимому, более точна, чем модуль «атака по атому», поскольку пустая орбиталь атакующего электрофила взаимодействует с ВЗМО арена, которая является связывающей, и, следовательно, максимальная π-электронная плотность сосредоточена в межъядерной плоскости.

Теперь рассмотрим ориентацию при наличии сильных π-акцепторных заместителей. Для примера возьмем нитробензол. Как уже было сказано выше, нитробензол имеет две почти вырожденные верхние занятые орбитали (см. рис. 13.9). Электронная плотность на этих орбиталях распределена по атомам бензольного кольца следующим образом:



Разность энергий этих орбиталей составляет всего 0,7 ккал/моль, поэтому обе орбитали могут контролировать ориентацию, что усложняет анализ. Вначале мы сконцентрируем внимание на орбитали I, как на самой высшей занятой.

Электронная плотность на этой орбитали в *мета-* и *орто*-положениях одинакова (в *ипсо-* и *пара*-положениях равна нулю), однако в молекулу нитробензола электрофил вступает преимущественно в *мета*-положении. Например, для гидроксилирования и хлорирования нитробензола получены следующие данные:

$$C_6H_5NO_2 \xrightarrow[25^\circ C]{H_2O_2 + HF} \text{нитрофенолы (}\textit{орто}\text{-37,7\%; }\textit{мета}\text{-63,3\%)}$$

$$C_6H_5NO_2 \xrightarrow[25^\circ C]{Cl_2 + HClO_4 + AgClO_4} \text{хлорнитробензолы (}\textit{орто}\text{-17,6\%; }\textit{мета}\text{-80,9\%; }\textit{пара}\text{-1,5\%)}$$

Это связано с влиянием заряда.

Фактором, препятствующим *орто*-атаке, является меньшая термодинамическая устойчивость *орто*-σ-комплекса по сравнению с соответствующим *мета*-σ-комплексом (см. табл. 13.3). Следовательно, при атаке по связи C(2)—C(3) преимущественно должен образовываться *мета*-изомер:

NO2 + E⊕ → NO2 (+) E⊕ или NO2 E⊕ → NO2 (+) H E —(-H⊕)→ NO2 E

При взаимодействии электрофила с орбиталью I *пара*-изомер или вообще не должен образовываться (так как плотность ВЗМО в *пара*-положении равна нулю), или должен получаться в результате перегруппировки *мета*-σ-комплекса в *пара*-σ-комплекс:

NO2 H E ⊕ → NO2 ⊕ H E —(-H⊕)→ NO2 E

Такая перегруппировка термодинамически невыгодна, поскольку *пара*-комплекс на 4 ккал/моль менее устойчив, чем *мета*-комплекс (при $E^+=H^+$; см. табл. 13.3). Этим можно объяснить, почему субстраты, имеющие π-акцепторные функциональные группы (NO_2; COR; CN; SO_2R и т.д.), неизменно обладают более

высокой реакционной способностью *орто*-положения по сравнению с *пара*-положением (например, при нитровании ацетофенона $C_6H_5COCH_3$ $f_о/f_п = 6$). *пара*-Изомер может образоваться также при участии в реакции орбитали II, где на *пара*-углеродном атоме плотность электронов не равна нулю.

13.6.9. СООТНОШЕНИЕ *ОРТО-/ПАРА-*

При рассмотрении реакций электрофильного замещения в монозамещенных бензолах обычно ограничиваются сопоставлением *мета-* и *пара*-ориентации, так как на замещение в *орто*-положении могут оказывать сильное влияние пространственные факторы отталкивания между заместителями и вступающим электрофильным агентом. Например, факторы парциальных скоростей при нитровании алкилбензолов ацетилнитратом при 0 °С имеют следующие значения:

R в C_6H_5R:	CH_3	C_2H_5	$CH(CH_3)_2$	$C(CH_3)_3$
$f_о$	49,7	31,4	14,8	4,5
$f_м$	1,3	2,3	2,4	3,0
$f_п$	60,0	69,5	71,6	75,5

Факторы $f_м$ и $f_п$ изменяются относительно мало, однако фактор $f_о$ при переходе от толуола к *трет*-бутилбензолу падает в 10 раз, что, несомненно, связано с увеличением объема алкильной группы.

Аналогично, чем больше объем электрофила, тем более затрудняется атака в *орто*-положение. Например, для алкилирования толуола по Фриделю—Крафтсу алкилбромидами в присутствии $GaBr_3$ отношение $f_о/f_п$ меняется следующим образом:

R в RBr:	CH_3	C_2H_5	$CH(CH_3)_2$	$C(CH_3)_3$
$f_о/f_п$	0,81	0,47	0,30	0,0

Однако пространственные препятствия далеко не всегда играют существенную роль. Так, соотношение *орто-/пара-* при нитровании галогенбензолов азотной кислотой в 67,5%-й H_2SO_4 возрастает в ряду F < Cl < Br < I, т.е. с увеличение размеров атома галогена:

X в C_6H_5X:	F	Cl	Br	I
% *орто-*	12	30	38	41
% *пара-*	87	70	62	59
орто-/пара-	0,14	0,43	0,60	0,69

Такую закономерность, по крайней мере отчасти, можно объяснить полярным эффектом галогенов. Чем более электроотрицателен галоген, тем более будет дезактивировано *орто*-положение. На углеродном атоме в *пара*-положении такая дезактивация должна сказываться меньше.

Влияние природы электрофильного агента на соотношение *орто-/пара-* тоже нельзя свести к одним лишь пространственным причинам. Например, при постепенном возрастании электроотрицательности ацилирующего агента увеличивается выход *орто*-ацилтолуола:

$$C_6H_5CH_3 + RCOCl \xrightarrow{AlCl_3} RCOC_6H_4CH_3$$

R	*орто-*	*мета-*	*пара-* (%)
CH_3	2	2	96
$ClCH_2$	11	2	87
Cl_2CH	17	3	80

Увеличение числа атомов хлора могло бы уменьшить степень *орто*-атаки по стерическим причинам, но вместо этого наблюдается обратная картина.

Иногда количество *орто*-изомера оказывается больше удвоенного количества *пара*-изомера. Примером является реакция гидроксилирования толуола, где соотношение *орто-/пара-* равно 3 : 1, т.е. гидроксилирующий агент легче всего вступает в пространственно более затрудненное положение.

Таким образом, в отличие от соотношения *мета-* и *пара*-изомеров, которое относительно жестко определяется устойчивостью соответствующих σ-комплексов (если заместитель I рода, то образуется мало *мета*-изомера, а если заместитель II рода, то главным продуктом является *мета*-изомер), соотношения *орто*- и *пара*-изомеров очень изменчиво. Оно сильно зависит от природы субстрата, электрофильного агента и условий реакции.

Влияние природы заместителя X в молекуле C_6H_5X на соотношение *орто-/пара-* в данной конкретной реакции с одним и тем же электрофильным агентом в одинаковых условиях объясняется на основе метода молекулярных орбиталей и модели механизма образования σ-комплекса, который включает первоначальную атаку, а «на π-связь». Поскольку электрофил один и тот же, коэффициент, с которым входит его реакционный центр (например, атом N в NO_2^+ в НСМО, постоянен для всех C_6H_5X. Постоянен также заряд на реагирующем атоме электрофила. При этих условиях в выражение для энергии возмущения граничных орби-

талей арена и электрофила в качестве переменных останутся лишь заряды и коэффициенты ВЗМО арена C_6H_5X (зависящие от X).

Высшая занятая МО аренов с заместителями I рода обычно имеет узловую поверхность, проходящую через ребра С2—С3 и С5—С6, а с заместителями II рода — узловую поверхность, проходящую через атомы X, C1 и C4 (см. 13.6.9).

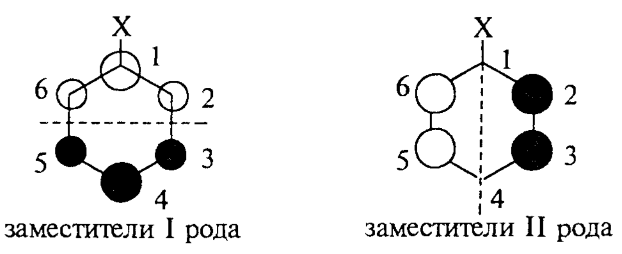


Таблица 13.7

Наблюдаемые и рассчитанные соотношения изомеров *орто-/пара-* и *мета-/пара-*, образующихся при электрофильном ароматическом замещении *

X в C_6H_5X	*орто-/пара-*		*мета-/пара-*	
	эксперимент	расчет	эксперимент	расчет
1. Гидроксилирование: HOF + HF; 25 °C				
CH_3	4,14	4,14	0,30	0,20
F	0,52	0,52	0,0	0,14
Cl	1,68	1,64	0,07	0,14
OCH_3	1,51	1,57	0,10	0,003
NO_2	37,7% *орто-*	31% *орто-*	63,3% *мета-*	69/0,0
2. Хлорирование: Cl_2 + $HClO_4$ + $AgClO_4$; 25 °C				
CH_3	3,23	3,34	0,09	0,06
Cl	0,58	0,58	0,02	0,03
OCH_3	0,54	0,40	65,1% *пара-*	73,4% *пара-*
NO_2	11,7	19,9% *орто-*	53,9	79% *мета-*
CN	8,0	24% *орто-*	25,5	80% *мета-*
CHO	5,3	22% *орто-*	10,9	78% *мета-*
3. Нитрование: CH_3COONO_2 + BF_3; 25 °C				
CH_3	1,95	1,55	0,10	0,03
F	0,12	0,09	0,003	0,002
Cl	0,46	0,59	0,01	0,01
OCH_3	0,39	0,30	0,02	76,7% *пара-*

* Там, где приведено содержание одного из изомеров в процентах, второго изомера нет.

Если X — заместитель I рода, то первоначальная атака электрофила осуществляется «по связи» 1–2 (1–6) или (4–5).

Для заместителей II рода ВЗМО имеет иную симметрию, и поэтому преобладающей должна быть атака «по связи» 2–3 (5–6) с последующим образованием *орто*- и *мета*-σ-комплексов (в соответствии с их термодинамической устойчивостью). Образование значительных количеств *пара*-изомеров исключено, что подтверждается экспериментальными исследованиями (ср. 13.6.9.г).

Рассмотрение методом ВМО соотношение изомеров при электрофильном замещении в монозамещенных бензолах, как видно из табл. 13.7, хорошо согласуется с экспериментом, что подтверждает правильность теории.

13.7. ОСНОВНЫЕ РЕАКЦИИ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО АРОМАТИЧЕСКОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

13.7.1. НИТРОВАНИЕ

Нитрование является механистическим прототипом всех остальных реакций электрофильного ароматического замещения. Эта реакция находит широкое синтетическое применение, и механизм ее изучен наиболее подробно.

13.7.1.а. ПРИРОДА ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО АГЕНТА

Различные арены нитруются самыми разнообразными реагентами. Наиболее часто в качестве нитрующего агента используют азотную кислоту в смеси с серной кислотой или азотную кислоту в органических растворителях: уксусной кислоте, нитрометане и т.д. Из других реагентов следует упомянуть еще и соли нитрония (обычно $NO_2^+BF_4^-$ в тетраметиленсульфоне и CH_2Cl_2) и ацетилнитрат $AcONO_2$ (смешанный ангидрид, образующийся в результате реакции между азотной кислотой и уксусным ангидридом).

Незамещенный бензол обычно нитруют смесью концентрированных азотной и серной кислот при 45–50 °C. Этот реагент называется нитрующей смесью:

$$C_6H_6 + HNO_3(\text{конц.}) \xrightarrow[\text{40–50 °C}]{H_2SO_4\ (\text{конц.})} \underset{\substack{(\text{нитробензол})\\(85\text{–}86\%)}}{C_6H_5\text{–}NO_2} + H_2O\,.$$

Установлено, что в электрофильном нитровании независимо от природы нитрующего агента активным электрофилом является ион нитрония NO_2^+, НСМО которого очень похожа на антисвязывающую орбиталь аллильной π-системы (см. гл. 2):

$$O{-}N{-}O \qquad NO_2^{\oplus}\ (\text{НСМО})$$

В избытке концентрированной серной кислоты происходит количественное превращение азотной кислоты в гидросульфат нитрония:

$$HNO_3 + 2H_2SO_4 \rightleftarrows NO_2^{\oplus} + H_3O^{\oplus} + 2HSO_4^{\ominus}$$

Доказательства такого равновесия получены с помощью самых разнообразных физико-химических методов: спектров комбинационного рассеяния (полоса NO_2^+ при 1400 $см^{-1}$), из кондуктометрических экспериментов, из данных по электролизу (на катоде образуется N_2O_4), но наиболее убедительные — из криоскопических опытов, которые показали, что каждая молекула HNO_3 при растворении в серной кислоте дает четыре частицы.

При разбавлении серной кислоты водой концентрация иона NO_2^+ уменьшается, и вместе с этим резко падает скорость нитрования. Однако очень реакционноспособные арены нитруются даже в таких условиях, когда обнаружить ион NO_2^+ в растворе какими-либо физическими методами уже невозможно. Имеются доказательства, что даже в отсутствие серной кислоты нитрование осуществляется ионом нитрония. Например, изотопный обмен HNO_3 с $H_2{}^{18}O$ имеет точно такую же скорость, как и нитрование реакционноспособных аренов. Это значит, что медленная стадия обоих процессов одна и та же (образование NO_2^+):

$$3HNO_3 \xrightleftharpoons{\text{медленно}} H_3O^{\oplus} + 2NO_3^{\ominus} + NO_2^{\oplus} \xrightarrow{ArH} ArNO_2 + H^{\oplus}$$

$$NO_2^{\oplus} \xrightarrow{H_2O^*} HNO_3^* + H^{\oplus}.$$

В таких условиях реакции очень активных аренов имеют нулевой кинетический порядок по ароматическому субстрату (медленная стадия — образование NO_2^+ без участия ArH). В этих же условиях для менее реакционноспособных аренов кинетический порядок по ArH первый, т.е. лимитирующей скорость стадией становится уже собственно процесс замещения. Подобный эффект наблюдался, например, при нитровании толуола водным раствором азотной и серной кислот. При низкой концентарции H_2SO_4 порядок по толуолу был нулевым, а при более высокой — первым.

При использовании в качестве реагента нитрующей смеси ($HNO_3 + H_2SO_4$) концентрация ионов нитрония в растворе всегда

достаточно высока и при избытке реагента постоянна, поэтому нитрование можно расматривать как двухстадийный процесс:

$$NO_2^{\oplus} + C_6H_5Z \underset{k_{-1}}{\overset{k_1\ (\text{медленно})}{\rightleftharpoons}} [C_6H_5Z(H)(NO_2)]^{+} \xrightarrow[k_2\ (\text{быстро})]{B:} NO_2C_6H_4Z + HB,$$

где $B: = HSO_4^{\ominus}$.

Меделенной стадией этого двухстадийного процесса является образование σ-комплекса. Это доказывается отсутствием кинетического изотопного эффекта водорода при нитровании аренов и дейтероаренов. Однако введение очень объемистых групп с обеих сторон замещающегося водорода может сильно уменьшить скорость стадии k_2 и привести к появлению изотопного эффекта. Так, в случае 2,4,6-три-*трет*-бутилтолуола изотопный эффект значителен:

$$CH_3C_6H(D)[C(CH_3)_3]_3 \xrightarrow[k_H/k_D = 3{,}7]{NO_2^{\oplus}} CH_3C_6(NO_2)[C(CH_3)_3]_3 + H^{\oplus}\ (D^{\oplus})$$

13.7.1.6. ПЕРЕХОДНОЕ СОСТОЯНИЕ И СЕЛЕКТИВНОСТЬ НИТРОВАНИЯ

Нитрование, как правило, относительно мало чувствительно к введению алкильных заместителей в бензольное кольцо. Например, толуол бромируется в 600 раз быстрее, чем бензол, нитруется лишь в 27 раз быстрее. В рамках обобщенной схемы механизма электрофильного ароматического замещения (13.3) это означает, что переходное состояние при нитовании является «ранним», т.е. более похожим на исходные реагенты, чем на σ-комплекс.

Однако необходимо рассмотреть и другое объяснение низкой субстратной селективности нитрования, а именно лимитирующее скрость образование π-комплексов. Мы уже приводили данные, свидетельствующие о том, что константа образования протонных π-комплексов гораздо менее чувствительна к природе арена, чем константы образования σ-комплексов. Так, при переходе от бензола к толуолу константа образования π-комплекса HCl

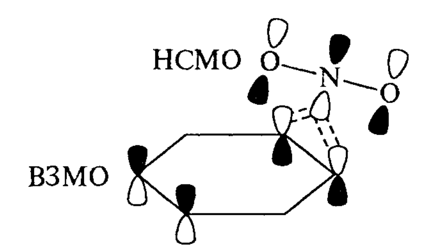
возрастает всего в 1,5 раза, а константа образования σ-комплекса — в 800 раз. Если толуол бромируется в 600 раз быстрее бензола, а нитруется лишь в 27 раз быстрее, то не означает ли это, что лимитирующей стадией бромирования является образование σ-комплекса, а лимитирующей стадией нитрования — образование π-комплекса?

Остановимся на фактах, полученных при нитровании тетрафторборатом нитрония в сульфолане (тетраметиленсульфоне), где мезитилен (1,3,5-триметилбензол) реагирует всего в 2,7 раза быстрее бензола (при бромировании мезитилен реагирует в 200 миллионов раз быстрее бензола). Однако при этом ориентация заметно не изменяется в сравнении с другими способами нитрования толуола:

$$(NO_2^{\oplus} BF_4^{\ominus}, 25°C: f_n/f_m = 22{,}7;\ HNO_3 \text{ в } CH_3COOH,\ 40°C: f_n/f_m = 22{,}9)$$

Как объяснить почти полную потерю субстратной селективности при сохранении позиционной селективности?

Первоначально предположили, что реакция с борфторидом нитрония имеет указанные особенности по той причине, что медленной ее стадией является образование π-комплекса:



предполагаемое строение π–комплекса NO_2^+ с бензолом

Далее предположим, что π-комплекс в быстрой последующей стадии реакции образует изомерные σ-комплексы, однако энергия активации образования *орто*-, *мета*- и *пара*-σ-комплексов разная. Поэтому позиционная селективность сохраняется. Казалось бы, очень слабое влияние метильных заместителей на скорость нитрования борфторидов нитрония, сравнимое с относительными константами устойчивости π-комплексов с HCl (но не с NO_2^+), подтверждает предположение о том, что медленной стадией является именно образование π-комплекса (табл. 13.8). Тем не менее не наблюдается количественной корреляции между устойчивостью комплексов с HCl и скоростью нитрования.

Отметим также, что данные табл. 13.2 представлены в логарифмической шкале и соответствуют интервалу скоростей порядка 10^9; в табл. 13.8 этот интервал меньше, чем 3 : 1.

Таблица 13.8

Сравнение стабильности комплексов HCl с полиметилбензолами и скоростей нитрования борфторидом нитрония в сульфолане при 25 °C

Заместители в бензольном кольце	—	Me	1,2-$(Me)_2$	1,3-$(Me)_2$	1,4$(Me)_2$	1,3,5-$(Me)_3$
Относительная устойчивость комплексов с HCl	1,0	1,51	1,81	2,06	1,65	2,60
Относительная скорость нитрования (стандарт — бензол)	1,0	1,67	1,75	1,65	1,96	2,71

В настоящее время считается, что в описанных экспериментах не было обеспечено достаточно быстрое смешивание реагентов. Реакция нитрования во многих случаях идет очень быстро, и поэтому провести корректные кинетические измерения общепринятыми методами чрезвычайно трудно. Обычно необходимо применять метод конкурирующих реакций. Например, относительную реакционную способность бензола и толуола определяют путем измерения количеств нитробензола и нитротолуола, образующихся при нитровании смеси этих соединений в условиях недостаточной концентрации электрофильного агента. Если реакция нитрования идет очень быстро, то лимитирующим ее скорость фактором становится скорость смешивания, т.е. скорость, с которой реагент и субстраты способны просто вступить в контакт друг с другом.

В пользу диффузии как медленной стадии реакции говорят, по крайней мере, два факта. Во-первых, нитрование дибензила $C_6H_5CH_2CH_2C_6H_5$ борфторидом нитрония в сульфолане дает аномально высокий выход динитродибензилов. Это может быть следствием того, что реакция проходит быстро уже во время смешивания реагентов в области контакта смешиваемых растворов, где локальная концентрация иона нитрония выше средней.

Во-вторых, хотя толуол в серной кислоте нитруется в 27 раз быстрее бензола, дальнейшее введение метильных групп увеличивает скорость очень мало. Все три ксилола и мезитилен реагируют менее чем в 2 раза быстрее толуола, что находится в резком контрасте с реакцией галогенирования (табл. 13.2). В этом случае тоже можно считать, что нитрование контролируется не скоростью химической реакции, а скоростью диффузии (так называемый контроль скоростью контактирования). Отметим, что во втором случае скорость лимитируется диффузией в микроскопической шкале, а не макроскопическим смешиванием.

Тем не менее следует признать, что гипотезы о π-комплексном контроле и контроле скоростью контактирования несовместимы. Сохранение ориентирующего влияния заместителей (позиционной селективности) при контроле контактированием показывает, что перед σ-комплексом на координате реакции должен быть еще один интермедиат. Этот первоначальный интермедиат обычно называют «комплексом соударения» и обозначают $[ArH \cdot NO_2]^+$. В настоящее время нет никаких сведений о его строении, возможно, что это и есть π-комплекс.

13.7.1.в. *ИПСО*-НИТРОВАНИЕ

Обобщенный механизм электрофильного замещения предполагает, что можно заместить не только водород, но и другую группу, если электрофильный агент атакует атом углерода, имеющий заместитель. Такие реакции получили название *ипсо*-замещения (см. 13.6), в этом же разделе рассматриваются теоретические аспекты *ипсо*-замещения.

Среди других реакций электрофильного замещения *ипсо*-замещение чаще всего наблюдалось в реакции нитрования при несогласованной ориентации двух разветвленных алкильных групп в *пара*- или *орто*-положении. Вторичная или третичная алкильная группа отщепляется при этом в виде карбокатиона, который стабилизируется, теряя протон. Типичными примерами являются нитрование 1,4-диизопропилбензола или 1,4-ди-*трет*-бутилбензола в классических условиях смесью азотной и серной кислот:

$$1,4\text{-}[CH(CH_3)_2]_2C_6H_4 \xrightarrow[H_2SO_4]{HNO_3} 2\text{-}NO_2\text{-}1,4\text{-}[CH(CH_3)_2]_2C_6H_3 + 4\text{-}NO_2C_6H_4CH(CH_3)_2$$

Известны примеры *ипсо*-замещения брома и йода, но не хлора или фтора, так как сама нитрогруппа является лучшей уходящей группой по сравнению со фтором или хлором:

$$CH_3O\text{-}C_6H_4\text{-}Br + HNO_3 \xrightarrow{(CH_3CO)_2O} CH_3O\text{-}C_6H_3(NO_2)\text{-}Br\ (70\%) +$$

$$+ \ CH_3O\text{-}C_6H_4\text{-}NO_2\ (30\%).$$

Приведенные примеры *ипсо*-замещения находятся в хорошем соответствии с данными табл. 13.3, согласно которым образование *ипсо*-σ-комплексов с термодинамической точки зрения предпочтительно, когда уходящая группа X=Alk, Br, но не Cl, F или NO_2.

Следует четко различать *ипсо*-замещение и *ипсо*-атаку при электрофильном замещении, поскольку *ипсо*-атака совсем не обязательно приводит к *ипсо*-замещению. Рассмотрим это на конкретном примере нитрования 2,3,5,6-тетраметиланизола фторборатом нитрония. При низкой температуре −60 °C в сильнокислой среде образуется *ипсо*-σ-комплекс с нитрогруппой в положении 3. При повышении температуры до 0°C он перегруппировывается в более стабильный «нормальный» σ-комплекс с нитрогруппой в положении 4, депротонирование которого дает 2,3,5,6-тетраметил-4-нитроанизол — ожидаемый продукт нитрования:

При нитровании *пара*-цимола (4-изопропилтолуола) фторборатом нитрования получается 85,2% 2-нитро-*пара*-цимола; 5,3% 3-нитро-*пара*-цимола и 9,5% 4-нитротолуола — продукта *ипсо*-замещения изопропильной группы. Ананлогичное соотношение продуктов получается при нитровании *пара*-цимола нитрующей смесью. Однако при нитровании *пара*-цимола ацетилнитратом в уксусном ангидриде наряду с указанными продуктами в значительном количестве (41%) образуются *цис*- и *транс*-изомеры 1-нитро-4-ацетокси-1-метил-4-изопропилциклогекса-2,5-диена, а выход 2-нитро-*пара*-цимола уменьшается до 40%. Это означает, что *ипсо*-σ-комплекс присоединяет ацетат-ион с образованием производного циклогесадиена. Такой способ стабилизации арениевого иона возможен в нуклеофильной среде (уксусная кислота или уксусный ангидрид), но не в сильнокислой среде. Циклогескадиенилацетат при растворении в серной кислоте превращается в 2-нитро-*пара*-цимол. Таким образом, не менее половины

общего количества 2-нитро-*пара*-цимола образуется не в результате прямой атаки катиона NO_2^+ в положение 2, а путем *ипсо*-атаки в положение 1 с последующей перегруппировкой *ипсо*-σ-комплекса в термодинамически более стабильный σ-комплекс с нитрогруппой в положении 2:

CH_3
$CH(CH_3)_2$
$CH_3C(=O)-O-NO_2$ | $(CH_3CO)_2O$

перегруппировка

$+CH_3COO^{\ominus}$

H_2SO_4 (конц.)

$-H^{\oplus}$ | $-H^{\oplus}$ | $-(CH_3)_2CH^{\oplus}$

$+ CH_3CH{=}CH_2 + H^{\oplus}$

(41%) (40%) (4%) (15%)

Следовательно, самым реакционноспособным положением в молекуле *пара*-цимола по отношению к электрофильной атаке катионом нитрония оказывается положение 1, и факторы парциальных скоростей четырех положений *пара*-цимола относятся как 10 : 5 : 1 : 2,5. Отсюда также следует, что при нитровании 1,4-диалкилбензолов и, возможно, моноалкилбензолов доля *орто*-нит-

розамещенного продукта возрастает также за счет *ипсо*-атаки по замещенному атому углерода.

Следует отметить, что в настоящее время известны многочисленные примеры *ипсо*-атаки и *ипсо*-замещения как при нитровании, так и для других реакций электрофильного замещения в ароматическом кольце.

13.7.1.г. МЕТОДЫ СИНТЕЗА НИТРОСОЕДИНЕНИЙ РЯДА БЕНЗОЛА

Для нитрования бензола, толуола, ксилолов и ароматических соединений, содержащих электроноакцепторные заместители, применяют нитрующую смесь, например:

$$C_6H_5NO_2 + HNO_3(\text{конц.}) \xrightarrow[H_2SO_4(\text{конц.})]{100°C} \underset{(93\%)}{\textit{м-}C_6H_4(NO_2)_2} + \underset{(6\%)}{\textit{о-}C_6H_4(NO_2)_2} + \underset{(1\%)}{\textit{п-}C_6H_4(NO_2)_2}$$

$$C_6H_5CF_3 + HNO_3 \xrightarrow{H_2SO_4} \underset{(91\%)}{\textit{м-}O_2NC_6H_4CF_3} + \underset{(6\%)}{\textit{о-}O_2NC_6H_4CF_3} + \underset{(3\%)}{\textit{п-}O_2NC_6H_4CF_3}$$

$$C_6H_5\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3 + HNO_3 \xrightarrow{H_2SO_4} \underset{(89\%)}{\textit{м-}O_2NC_6H_4\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3} + \underset{(11\%)}{\textit{п-}O_2NC_6H_4\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3}$$

Нитрование полиметилбензолов нитрующей смесью ($HNO_3 + H_2SO_4 = 1:2$) не отмечается ни высокой субстратной (бензол : толуол : *мета*-ксилол : мезитилен = 1 : 27 : 38 : 38), ни высокой позиционной селективностью. Хлорбензол при 50–70 °С дает смесь *орто*- (33–35%) и *пара*-нитрохлорбензола (65–67%).

1,3,5-Тринитробензол можно получить нитрованием 1,3-динитробензола в течение многих часов концентрированной азотной кислотой в олеуме, однако выход продукта невелик. Гораздо удобнее получать 1,3,5-тринитробензол из 2,4,6-тринитротолуола (взрывчатое вещество тротил), которое в свою очередь получают нитрованием толуола при 70 °С обычной нитрующей смесью:

$$\text{2,4,6-}(O_2N)_3C_6H_2CH_3 \xrightarrow{K_2Cr_2O_7-H_2SO_4} \underset{65\%}{\text{2,4,6-}(O_2N)_3C_6H_2COOH} \xrightarrow[\text{декарбоксилирование}]{H_2O,\ 100°C} \underset{70\%}{\text{1,3,5-}(O_2N)_3C_6H_3} + CO_2$$

Соединения с акцепторными группами (CHO, COOH, COOR, CN и др.) наряду с обычным *мета*-изомером дают значительные количества *орто*-изомера; *пара*-изомер при этом образуется в малых количествах. Причины такого поведения объясняются типом симметрии ВЗМО таких молекул. Например:

	бензальдегид (CHO)	бензойная кислота (COOH)	бензонитрил (CN)	этилбензоат ($COOC_2H_5$)
орто	(19%)	(19%)	(17%)	(28%)
мета	(72%)	(80%)	(81%)	(69%)
пара	(9%)	(1%)	(2%)	(3%)

Нитрование нитрующей смесью идет на границе раздела фаз кислота—ароматический углеводород, в случае активных субстратов оно контролируется диффузией, поэтому для сокращения времени реакции необходимо эффективное перемешивание:

$$C_6H_5OCH_3 \xrightarrow{HNO_3;\ 45\ °C} \underset{(40\%)}{o\text{-}O_2NC_6H_4OCH_3} + \underset{(60\%)}{p\text{-}O_2NC_6H_4OCH_3}$$

Соединения ряда бензола, содержащие электронодонорные заместители, удобнее нитровать раствором HNO_3 в уксусном ангидриде или в уксусной кислоте. Ацетилнитрат, образующийся при растворении HNO_3 в уксусном ангидриде, в чистом виде взрывоопасен, поэтому его обычно не выделяют в индивидуальном виде, а используют растворы в Ac_2O. С этим реагентом эфиры фенолов, ди- и полиалкилбензолы и N-ацилированные ароматические амины (например, ацетанилид $C_6H_5NHCOCH_3$) дают смесь *орто*- и *пара*-изомеров с несколько более высоким содержанием *орто*-изомера, чем при использовании нитрующей смеси:

$$C_6H_5NHCOCH_3 + HNO_3 \xrightarrow[(CH_3CO)_2O]{20^\circ C} \textit{o}\text{-}O_2NC_6H_4NHCOCH_3\ (70\%) + \textit{p}\text{-}O_2NC_6H_4NHCOCH_3\ (30\%)$$

$$C_6H_5NHCOCH_3 \xrightarrow[H_2SO_4]{HNO_3} \textit{p}\text{-}O_2NC_6H_4NHCOCH_3\ (90\%) + \textit{o}\text{-}O_2NC_6H_4NHCOCH_3\ (10\%)$$

Фенолы, ароматические амины, диалкоксибензолы можно нитровать разбавленной 20—30%-й и водной азотной кислотой. Помимо продуктов замещения в этих реакциях часто происходит окисление субстратов. Ди- и тринитросоединения, содержащие нитрогруппы в *орто-* или *пара-*положении друг к другу или в *орто-* или *пара-*положении к электроноакцепторной группе, получают окислением аминогруппы с помощью реактива Эммонса, представляющего собой раствор пертрифторуксусной кислоты CF_3CO_3H в хлористом метилене:

$$O_2N\text{-}C_6H_4\text{-}NH_2 \xrightarrow[CH_2Cl_2;\ 40\ ^\circ C]{H_2O_2;\ (CF_3CO)_2O} O_2N\text{-}C_6H_4\text{-}NO_2\ (86\%)$$

$$2,4,6\text{-}Cl_3C_6H_2\text{-}NH_2 \xrightarrow[CH_2Cl_2;\ 40\ ^\circ C]{H_2O_2;\ (CF_3CO)_2O} 2,4,6\text{-}Cl_3C_6H_2\text{-}NO_2\ (100\%)$$

$$2,4\text{-}(O_2N)_2C_6H_3\text{-}NH_2 \xrightarrow[CH_2Cl_2;\ 40\ ^\circ C]{H_2O_2;\ (CF_3CO)_2O} 1,2,4\text{-}C_6H_3(NO_2)_3\ (87\%)$$

13.7.2. ГАЛОГЕНИРОВАНИЕ

В реакциях замещения аренового водорода на галогены активность галогенов уменьшается в ряду $Cl_2 > Br_2 >> I_2$. В качестве электрофильных галогенирующих агентов в реакции используются молекулярные галогены или комплексы галогенов с разнообразными кислотами Льюиса ($FeCl_3$, $FeBr_3$, $AlCl_3$, $AlBr_3$, галогениды Ga, Sb, Sn, Ti и др.). Очень часто применяют растворы Cl_2 или Br_2 в уксусной кислоте. Галогенирование аренов молекулярными галогенами в отсутствие кислот Льюиса или Бренстеда, поляризующих связь галоген—галоген, эффективно лишь для алкилбензолов, содержащих не менее трех алкильных групп, фенолов, простых эфиров одно- и многоатомных фенолов и ароматических аминов. В других случаях необходим катализ кислотами Льюиса или Бренстеда.

Хлорирование и бромирование имеют черты сходства с нитрованием. В определенных условиях, например в уксусной кислоте, хлорирование и бромирование осуществляется через «позднее» переходное состояние, близкое к σ-комплексу (см. табл. 13.2), однако, изменив условия, можно нарушить соотношение между внутри- и межмолеулярной селективностью. Так, реакция бромирования бромом в нитрометане в присутствии катализатора $FeBr_3$ при 25 °С, подобно некоторым реакциям нитрования, контролируется уже не скоростью химической реакции, а скоростью контактирования реагентов. Тем не менее до сих пор остаются сомнения: что же является действующей электрофильной частицей в реакциях галогенирования? Активные субстраты хлорируются хлором в уксусной кислоте, где электрофилом является просто элементарный хлор. Реакция имеет второй кинетический порядок (скорость = $k[ArH][Cl_2]$). На ее скорость не влияют добавки сильных кислот, оснований. При добавлении ионов Cl^- (общий ион) и CH_3COO^- в обоих случаях проявляется лишь нормальный солевой эффект. На основании этого можно сделать вывод, что электрофилами не являются ни Cl^+, ни CH_3COOCl, ни $CH_3C(=\overset{\oplus}{O}H)OCl$. Поэтому был предложен очень простой двухстадийный механизм:

$$ArH + Cl_2 \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} \underset{\sigma\text{-комплекс}}{\left[Ar\overset{\oplus}{<}{}^{H}_{Cl} \right]} Cl^{\ominus} \xrightarrow{\text{быстро; } k_2} ArCl + HCl.$$

Такой же механизм наблюдается и в других органических растворителях.

Бромирование происходит аналогично, однако при сохранении первого порядка по ArH порядок по брому часто отличается от первого. Вероятно, это связано с более легкой обратимостью первой стадии. При использовании принципа стационарности (3.3.6.а) легко получается следующее выражение для скорости (стационарность по σ-комплексу):

$$\text{скорость} = \frac{k_1 k_2}{k_{-1}[Br^{\ominus}] + k_2}[ArH]\,[Br_2].$$

При хлорировании соответствующий член $k_{-1}[Cl^-]$ пренебрежимо мал, и поэтому реакция имеет общий второй порядок, но при бромировании слагаемые в знаменателе могут быть сравнимыми по величине, и поэтому наблюдается эффект общего иона. Кроме того, добавки бромид-ионов связывают бром ($Br^- + Br_2 \rightleftarrows Br_3^-$), поэтому порядок по брому может быть выше первого. В таких условиях проявляется кинетический изотопный эффект водорода ($k_H/k_D > 1$), величина которого зависит от концентрации ионов Br^-, а это указывает на то, что $k_{-1}[Br^-] > k_2$, т.е. лимитирующей скорость становится стадия отщепления протона (см. 13.5).

Механизм галогенирования при катализе кислотами Льюиса или Бренстеда часто называют галогенированием «положительным бромом» или «положительным хлором», но эти названия чисто условны.

При бромировании бромом в присутствии кислот Льюиса в этих реакциях участвует комплекс галогена с кислотами Льюиса, например $[Br^{\sigma+} \ldots Br{-}FeBr_3^{\sigma-}]$. Обычно в качестве катализатора берут $FeCl_3$ или $FeBr_3$, которые получают из металлического железа и Cl_2 или Br_2 прямо в реакционном сосуде. Более активные катализаторы $AlCl_3$ и $AlBr_3$ нередко приводят к образованию продуктов полигалогенирования. Так, например, при бромировании бензола в присутствии $AlBr_3$ замещаются все шесть атомов водорода, и образуется гексабромбензол. Поэтому $AlHal_3$ мало пригодны для галогенирования бензола, моно- и диалкилбензолов, галогенбензолов. Сильные кислоты Льюиса эффективны при галогенировании нитробензола, бензойной кислоты и других соединений, содержащих электроноакцепторные заместители. Во всех случая атакующим агентом, по-видимому, является комплекс Hal_2 с кислотами Льюиса. До сих пор нет прямых доказательств участия в реакции катиона Cl^+ или Br^+ как кинетически независимых частиц. На основании данных по меж- и внутримолекулярной селективности можно полагать, что электрофильным агентом является комплекс $Hal_2 \rightarrow$ кислота Льюиса:

$$\text{Z-C}_6\text{H}_5 + \overset{\delta+}{\text{Cl}}\cdots\text{Cl}\cdots\overset{\delta-}{\text{FeCl}_3} \xrightleftharpoons{\text{медленно}} [\text{Z-C}_6\text{H}_5(\text{H})(\text{Cl})]^{+}\ \text{FeCl}_4^{\ominus} \xrightarrow[\text{быстро}]{\text{B:}} \text{Z-C}_6\text{H}_4\text{Cl} + \text{HCl} + \text{FeCl}_3$$

$$:\text{B} = \text{Cl}^{\ominus} \text{ из } \text{FeCl}_4^{\ominus}$$

Межмолекулярная селективность бромирования довольно велика (см. табл. 13.2). Например, при катализе $FeBr_3$ $k_{толуол}/k_{бензол} = 160$. При бромировании толуола получается смесь *пара*- и *орто*-изомеров в соотношении ~ 2 : 1 и совсем не получается *мета*-изомера, а при хлорировании толуола *орто*- и *пара*-изомеры образуются в примерно равных количествах:

$$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3 + \text{Br}_2 \xrightarrow{\text{FeBr}_3;\ 25^\circ\text{C}} \text{п-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}\ (65\%) + \text{о-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}\ (35\%)$$

$$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3 + \text{Cl}_2 \xrightarrow{\text{FeCl}_3;\ 25^\circ\text{C}} \text{о-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}\ (55\%) + \text{п-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}\ (45\%)$$

Нафталин при хлорировании в присутствии $FeCl_3$ образует 90% 1-хлорнафталина и 10% 2-хлорнафталина. Следует также отметить, что введение хлора или брома в бензольное кольцо уменьшает скорость дальнейшего замещения не более чем в 7–8 раз в отличие от нитрования, где скорость реакции введения второго заместителя уменьшается в 10^7 раз. Поэтому хлорирование и бромирование бензола всегда сопровождаются образованием дихлорбензола и трихлорбензола. При хлорировании хлорбензола сначала образуется смесь *орто*- и *пара*-дихлорбензолов в соотношении 3 : 7, а при дальнейшем хлорировании получается смесь 1,2,3- и 1,2,4-трихлорбензолов:

$$\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl} + \text{Cl}_2 \xrightarrow{\text{FeCl}_3;\ 25^\circ\text{C}} \text{о-C}_6\text{H}_4\text{Cl}_2\ (30\%) + \text{п-C}_6\text{H}_4\text{Cl}_2\ (70\%)$$

$$C_6H_5Br + Br_2 \xrightarrow[25^\circ C]{FeBr_3} \text{o-}C_6H_4Br_2\ (13\%) + \text{p-}C_6H_4Br_2\ (86\%) + \text{m-}C_6H_4Br_2\ (1\%)$$

В отличие от этого каталитическое галогенирование соединений с электроноакцепторными заместителями характеризуется высокой степенью внутримолекулярной селективности:

$$C_6H_5NO_2 + Cl_2 \xrightarrow[40-50^\circ C]{FeCl_3} \text{m-}ClC_6H_4NO_2 + HCl$$

$$C_6H_5COCl + Cl_2 \xrightarrow[40-50^\circ C]{FeCl_3} \text{m-}ClC_6H_4COCl + HCl$$

$$\text{p-}CH_3C_6H_4NO_2 + Br_2 \xrightarrow[25-30^\circ C]{FeBr_3} \text{2-Br-4-}NO_2C_6H_3CH_3\ (90\%) + HBr$$

$$C_6H_5COC(CH_3)_3 + Br_2 \xrightarrow[80^\circ C]{AlBr_3} \text{m-}BrC_6H_4COC(CH_3)_3\ (75\%) + HBr$$

Хлорирование в уксусной кислоте характеризуется очень высокой межмолекулярной селективностью ($\rho = -10$). Факторы парциальной скорости для толуола $f_o = 617$, $f_n = 820$, что намного превышает факторы парциальных скоростей при нитровании толуола ($f_o = 47$, $f_n = 62$). Поэтому переходное состояние при галогенировании молекулярным хлором можно считать очень близким к σ-комплексу. Бромирование в уксусной кислоте характеризуется еще большей межмолекулярной селективностью ($\rho = -12$), и $f_n = 2500$ для бромирования толуола.

Широкое применение в синтетической практике находят также галогенирующие агенты, такие, как трифторацетилгипобромит

и особенно трифторацетилгипойодит (CF_3COOI). Эти гипогалогениты образуются при действии соответствующего галогена на трифторацетаты серебра или ртути:

$$CF_3COOAg + I_2 \longrightarrow CF_3COOI + AgI,$$

$$(CF_3COO)_2Hg + I_2 \longrightarrow CF_3COOI + CF_3COOHgI,$$

$$\text{1,2-}(OCH_3)_2C_6H_4 + CF_3COOAg + I_2 \xrightarrow{CHCl_3;\ 20^\circ C} \text{4-}I\text{-1,2-}(OCH_3)_2C_6H_3 \quad (85\text{–}90\%)$$

1,2-диметоксибензол
(вератрол)

Можно использовать также ацетилгипогалогениты, однако трифторацетилгипобромиты гораздо более реакционноспособны. Скорости бромирования при действии Br_2, CH_3COOBr и CF_3COOBr составляют $1 : 10^6 : 10^{10}$.

Молекулярный йод является слишком слабым электрофильным агентом. Только очень активные ароматические соединения, такие, как ароматические амины или фенолят-ион, реагируют непосредственно с I_2. В качестве более активного йодирующего агента иногда используют хлорид йода ICl. Наиболее удобным и универсальным методом йодирования ароматических соединений оказывается использование смеси молекулярного йода и окислителей, лучшим из которых является, по-видимому, HIO_4, но азотная кислота наиболее часто употребляется как более дешевая:

$$\text{1,2,4,5-}(CH_3)_4C_6H_2 + I_2 \xrightarrow{HIO_4} \text{3-}I\text{-1,2,4,5-}(CH_3)_4C_6H \quad (80\%)$$

дурол

$$H_3C\text{–}C_6H_5 + I_2 + HNO_3 \xrightarrow{100^\circ C} H_3C\text{–}C_6H_4\text{–}I \quad (60\%)$$

Очень хорошие результаты получаются при йодировании ароматических соединений смесью I_2 с хлоридом меди (II) $CuCl_2$. Хлорная медь выполняет, вероятно, двоякую функцию кислоты Льюиса и окислителя:

$$CH_3-C_6H_4-CH_3 + I_2 + CuCl_2 \longrightarrow CH_3-C_6H_3(I)-CH_3 \quad (70\%)$$

13.7.3. АЛКИЛИРОВАНИЕ ПО ФРИДЕЛЮ—КРАФТСУ

Реакция Ш. Фриделя—Дж. Крафтса (1877) представляет собой наиболее общий метод прямого введения алкильной группы в ароматическое кольцо. Алкилирование ароматических соединений осуществляется под действием алкилгалогенидов, спиртов и алкенов только в присутствии в качестве катализатора подходящей кислоты Льюиса: $AlBr_3$; $AlCl_3$; $GaBr_3$; $GaCl_3$; BF_3; SbF_5; $SbCl_5$; $FeCl_3$; $SnCl_4$; $ZnCl_2$ и др. Самым распространенным методом является алкилирование аренов с помощью алкилгалогенидов и кислоты Льюиса:

$$ArH + RX \xrightarrow{AlCl_3(\text{безводный})} ArR + HX$$

Наиболее активными кислотами Льюиса являются безводные сублимированные бромиды алюминия и галлия, пятифтористая сурьма, хлориды алюминия и галлия, менее активны галогениды железа (III), $SbCl_5$, к малоактивным катализаторам относятся $SnCl_4$; $TiCl_4$ и $ZnCl_2$. В целом активность кислот Льюиса как катализаторов алкилирования бензола уменьшается в ряду $AlBr_3 > GaBr_3 > AlCl_3 > GaCl_3 > FeCl_3 > SbCl_5 > TiCl_4 > BF_3 > BCl_3 >$ $> SnCl_4 > SbCl_4 > SbCl_3$. Самым распространенным катализатором этой реакции является предварительно сублимированный хлористый алюминий.

13.7.3.а. КИНЕТИКА И МЕХАНИЗМ

Кинетическое изучение реакции Фриделя—Крафтса провести нелегко, поскольку скорость очень чувствительна к следам влаги, реакционная смесь расслаивается в негомогенные слои, первоначальные продукты реакции легко изомеризуются, и, кроме того, кинетика сильно зависит от растворителя. Несмотря на эти трудности, основные закономерности этой реакции в настоящее время достаточно хорошо выяснены. Например, бензилирование хлористым бензилом в нитробензоле в присутствии безводного $AlCl_3$ в качестве катализатора описывается кинетическим уравнением третьего порядка. Поэтому механизм реакции можно представить следующей схемой:

$$RCl + AlCl_3 \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} [RCl \cdot AlCl_3] \underset{}{\overset{k_2[ArH](\text{медленно})}{\rightleftharpoons}} \overset{\oplus}{Ar}\langle^{H}_{R} \; AlCl_4^{\ominus} \longrightarrow$$

σ–комплекс (противоионом может быть $Al_2Cl_7^-$)

$$\xrightarrow{B\ (\text{быстро})} ArR + HCl + AlCl_3$$

($B = Cl^-$ из $AlCl_4^-$; H_2O или другое основание).

Точное строение интермедиата ($RCl \cdot AlCl_3$) неизвестно. В принципе можно представить целый ряд структур от молекулярного комплекса до диссоциированных карбокатионов:

$RCl \cdot AlCl_3$	$\overset{\delta+}{RCl} \longrightarrow \overset{\delta-}{AlCl_3}$	$R^{\oplus}AlCl_4^{\ominus}$	$R^{\oplus} + AlCl_4^{\ominus}$
молекулярный комплекс	координационный аддукт	ионная пара	свободные ионы

Участие свободных карбокатионов как алкилирующих агентов маловероятно.

Если бы алкилирующими агентами были свободные карбокатионы, то медленной стадией была бы стадия их образования (k_1), а реакция с аренами была бы быстрой и третьего порядка не должно было наблюдаться. Крайне маловероятно, чтобы алкилирующим агентом был бы молекулярный комплекс. Алкилирование по Фриделю—Крафтсу обычно имеет низкую внутри- и межмолекулярную селективность (см. таб. 13.4 и 13.6), и, следовательно, переходное состояние «раннее», что характерно для сильных электрофилов. При низких температурах иногда удается выделить комплексы алкилгалогенидов с кислотами Льюиса. Для них характерен медленный обмен галогенов по схеме

$$RBr + MCl_3 \rightleftharpoons R-\overset{\oplus}{Br}-\overset{\ominus}{M}(Cl)_2-Cl \rightleftharpoons Br-\overset{\ominus}{M}(Cl)(Cl)-\overset{\oplus}{Cl}-R \rightleftharpoons RCl + MCl_2Br\ .$$

Скорость обмена возрастает в ряду первичный R < вторичный R < < третичный R, что можно объяснить и ион-парным строением, и структурой координационного аддукта.

Многие исследователи, работающие в данной области, полагают, что строение комплексов $RX \cdot MX_n$ постепенно изменяется от структуры координационного аддукта в случае $R{=}CH_3$ до структуры ионной пары в случае $R = t$-Bu, однако экспериментально это пока не подтверждено.

Способность атома галогена в RX к комплексообразованию с $AlCl_3$ или другой жесткой кислотой Льюиса резко уменьшается от фтора к йоду, вследствие этого активность алкилгалогенидов в качестве алкилирующих агентов в реакции Фриделя—Крафтса также уменьшается в ряду RF > RCl > RBr > RI. По этой причине алкилйодиды не применяют в качестве алкилирующего агента. Различие в активности алкилфторидов и алкилбромидов настолько велико, что позволяет селективно замещать фтор в присутствии брома в одной и той же молекуле:

$$C_6H_6 + FCH_2CH_2Br \xrightarrow{BF_3;\ 20\ ^\circ C;\ 4\ ч} \underset{(94\%)}{C_6H_5CH_2CH_2Br} + HF.$$

13.7.3.6. РЕАКЦИИ АЛКИЛИРОВАНИЯ АРОМАТИЧЕСКИХ УГЛЕВОДОРОДОВ В ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ

Ароматические углеводороды легко алкилируются под действием самых разнообразных алкилгалогенидов, аллилгалогенидов, бензилгалогенидов и триарилметилгалогенидов в присутствии хлорида или бромида алюминия, а также $FeCl_3$ или $FeBr_3$ при 0—25 °С или при более высокой температуре. Реакционная способность уменьшается в ряду $(C_6H_5)_3CX > (C_6H_5)_2CHX > C_6H_5CH_2X >$ $> CH_2{=}CH{-}CH_2X > R_3CX > R_2CHX > RCH_2X > CH_3X$.

Алкилирование аренов по Фриделю—Крафтсу как синтетический метод имеет три серьезных недостатка, ограничивающих его применение в органическом синтезе. Один из них заключается в том, что первоначально образующийся продукт алкилирования более реакционноспособен, чем исходный арен. Поэтому алкилирование аренов алкилгалогенидами при соотношении реагентов, близком к эквимольному, приводит к образованию значительного количества продуктов полиалкилирования. В этом отношении алкилирование сильно отличается от нитрования и галогенирования. Для того чтобы свести полиалкилирование к минимуму, используют большой избыток ароматического углеводорода. В этом случае он выполняет роль и реагента и растворителя.

Другой недостаток метода алкилирования по Фриделю—Крафтсу связан с изомеризацией алкилирующего агента в ходе реакции, в результате чего образуется смесь изомерных продуктов алкилирования. Классическим примером является алкилирование бензола *н*-пропилхлоридом, где получается смесь *н*-пропил- и изопропилбензола, в которой изомеризованный продукт оказывается доминирующим:

$$C_6H_6 + CH_3CH_2CH_2Cl \xrightarrow[C_6H_6]{AlCl_3;\ 50^\circ C} C_6H_5CH_2CH_2CH_3 + C_6H_5CH(CH_3)_2 + HCl.$$
(35%) (65%)

Изопропилбензол получается в результате изомеризации 1-хлорпропана в 2-хлорпропан под действием кислоты Льюиса:

$$CH_3CH_2CH_2Cl + AlCl_3 \rightleftharpoons CH_3{-}CH(Cl){-}CH_3 + AlCl_3 .$$

Вторичные алкилгалогениды в реакции алкилирования ароматических углеводородов более реакционноспособны, чем первичные, поэтому доля изомеризованного продукта оказывается выше, чем алкилбензола с первичной алкильной группой:

$$C_6H_6 + н\text{-}CH_3(CH_2)_3Cl \xrightarrow[C_6H_6]{AlCl_3;\ 0^\circ C} C_6H_5(CH_2)_3CH_3 + C_6H_5CH(CH_3){-}CH_2CH_3.$$
(32–36%) (64–68%)

Таким образом, из первичных алкилгалогенидов образуется смесь первичных и вторичных алкилбензолов. По этой причине *н*-алкилбензолы целесообразно получать не алкилированием, а ацилированием аренов по Фриделю—Крафтсу (13.7.4) с последующим восстановлением жирноароматических кетонов по Клемменсену:

$$ArH + CH_3(CH_2)_nC(=O)Cl \xrightarrow[CH_2Cl_2]{AlCl_3} ArC(=O)(CH_2)_nCH_3 \xrightarrow{Zn(Hg);\ HCl}$$

$$\longrightarrow Ar(CH_2)_{n+1}CH_3 .$$

Изомеризация алкилирующего реагента (перегруппировка Вагнера—Меервейна, см. гл. 26) представляет собой обычное явление в реакции Фриделя—Крафтса. При алкилировании бензола *нео*-пентилхлоридом или изобутилхлоридом получается только *трет*-алкилбензол:

$$C_6H_6 + (CH_3)_3CCH_2Cl \xrightarrow[C_6H_6]{AlCl_3} C_6H_5{-}C(CH_3)_2{-}CH_2CH_3 + HCl ,$$
(78%)

$$C_6H_6 + (CH_3)_2CHCH_2Cl \xrightarrow[C_6H_6]{AlCl_3} C_6H_5{-}C(CH_3)_3 + HCl .$$
(76%)

Третье ограниечение, препятствующее применению реакции алкилирования по Фриделю—Крафтсу, связано с миграцией алкильных групп в конечном продукте реакции. Алкилирование толуола 2-хлорпропаном и $AlCl_3$ в ацетонитриле при 0 °C приводит к смеси: 63% *орто*-цимола (*орто*-изопропилтолуола), 25% *пара*-цимола и 12% *мета*-цимола. Однако уже при 25 °C в присутствии $AlCl_3$ (2 моля) и HCl образуется только *мета*-изомер цимола. При растворении смеси трех изомерных цимолов в смеси безводной HF и BF_3 уже через 10 мин образуется чистый *мета*-цимол.

Алкилирование по Фриделю—Крафтсу относится к немногочисленной группе обратимых реакций электрофильного ароматического замещения, подчиняющихся темодинамическому контролю, когда в продуктах реакции преобладают термодинамически более стабильные 1,3-диалкил- или 1,3,5-триалкилбензолы:

$$C_6H_6 + 3CH_3CH_2Br \xrightarrow[25\,°C;\ 24\ ч]{AlCl_3\ (2\ моля)} 1,3,5\text{-}(CH_3CH_2)_3C_6H_3\ (85\%)$$

$$(CH_3)_3C\text{-}C_6H_5 + 2(CH_3)_3CCl \xrightarrow{AlCl_3;\ -30\,°C} 1,3,5\text{-}[(CH_3)_3C]_3C_6H_3\ (80\%)$$

Изомеризация в присутствии галогеноводорода и кислоты Льюиса происходит на стадии образования аренониевого иона за счет внутримолекулярного 1,2-сдвига алкильной группы (см. 13.6.1). Для взаимных превращений *пара*-, *мета*- и *орто*-ксилолов изомеризация описывается следующим образом:

В результате перемещения метильной группы в аренониевых ионах между тремя изомерами ксилола устанавливается равновесие, в котором всегда преобладает наиболее стабильный *мета*-ксилол. В зависимости от температуры в смеси содержится 52–60% *мета*-ксилола, 23–24% *пара*-ксилола и 16–25% *орто*-ксилола. В более жестких условиях изомеризация алкилбензолов приобретает межмолекуляный характер, в результате чего из ксилолов образуется смесь, содержащая три-, тетра- и пентаметилбензолы наряду с эквивалентными количествами толуола и бензола. Этот процесс используется в промышленности, так как он является безотходным и позволяет полнее удовлетворить потребность химической индустрии в бензоле и толуоле, которая непрерывно растет.

Для алкилирования ароматических углеводородов вместо алкилгалогенидов можно использовать также и спирты, в качестве катализаторов в этом случае берут BF_3, фосфорную, полифосфорную или серную кислоты:

$$C_6H_6 + C_6H_{11}OH \xrightarrow[60\ ^\circ C]{BF_3} C_6H_5{-}C_6H_{11}\ (56\%) + C_6H_{11}{-}C_6H_4{-}C_6H_{11}\ (27\%) + H_2O.$$

Катализатор следует применять в стехиометрическом количестве, так как вода, образующаяся в результате реакции, связывает BF_3 или другой кислотный агент. Недостатки этого метода алкилирования те же, что и при алкилировани с помощью алкилгалогенидов:

$$C_6H_6 + (CH_3)_3CCH_2OH \xrightarrow[C_6H_6]{BF_3} C_6H_5{-}C(CH_3)_2{-}CH_2CH_3\ .$$

Два изомерных спирта — пентанол-2 и пентанол-3 при взаимодействии с бензолом в присутствии BF_3 образуют смесь 2-фенилбутана и 3-фенилбутана в одном и том же соотношении 2 : 1.

$$\left.\begin{array}{l} CH_3{-}CH(OH){-}CH_2CH_2CH_3 \\ CH_3{-}CH_2{-}CH(OH){-}CH_2CH_3 \end{array}\right] \xrightarrow[C_6H_6]{0^\circ C;\ BF_3} CH_3{-}CH(C_6H_5){-}CH_2{-}CH_2{-}CH_3\ (67\%) +$$

$$+\ CH_3{-}CH_2{-}CH(C_6H_5){-}CH_2{-}CH_3\ (33\%)$$

Оба катиона или донорно-акцепторынх комплекса, образующихся из изомерных спиртов, являются вторичными и близки по стабильности, поэтому соотношение продуктов алкилирования 2 : 1 отражает статистическую предпочтительность 2-пентилкатиона.

Алкилирование по Фриделю—Крафтсу может происходить и внутримолекулярно, что составляет одно из наиболее важных синтетических приложений этой реакции. Циклизация происходит только в том случае, когда образуется новый шести- или пятичленный цикл:

$$C_6H_5CH_2CH_2CH_2CH_2OH \xrightarrow[80\ ^\circ C]{H_3PO_4 \cdot P_2O_5} \text{тетралин} \xrightarrow{S;\ t^\circ} \text{нафталин} + H_2S$$

$$C_6H_5-C_6H_4-CH_2-OH \xrightarrow[\text{гептан}]{\text{катионит КУ-2}} \text{флуорен}\ (CH_2)$$

Наиболее дешевыми реагентами для алкилирования аренов в промышленном масштабе являются алкены — этилен, пропилен, изобутилен и др. Эти реакции лежат в основе крупнотоннажного производства этилбензола, кумола. Типичными катализаторами таких процессов служат системы $HCl—AlCl_3$; HF или $HF—BF_3$; H_3PO_4:

$$C_6H_6 + CH_3CH{=}CH_2 \xrightarrow[250\ ^\circ C;\ 25\ \text{атм}]{H_3PO_4} C_6H_5-CH(CH_3)_2$$

$$C_6H_6 + CH_2{=}CH_2 \xrightarrow[80-120\ ^\circ C;\ 10\ \text{атм}]{AlCl_3;\ HCl} C_6H_5-CH_2CH_3$$

Наряду с моноалкилбензолами всегда образуются продукты диалкилирования.

Ароматические соединения, содержащие электроноакцепторные заместители NO_2, NO, CN, COOR и др., не алкилируются в условиях реакции Фриделя—Крафтса. Ароматические амины, фенолы связывают кислоты Льюиса в нереакционноспособный донорно-акцепторный комплекс, где неподеленная пара электронов кислорода или азота координируется с атомом металла кислоты Льюиса. Поэтому для алкилирования этих соединений в ароматическое ядро используют другие методы.

13.7.4. АЦИЛИРОВАНИЕ ПО ФРИДЕЛЮ—КРАФТСУ

Введение ацильной группы в ароматическое кольцо с помощью ацилирующего агента и кислоты Льюиса объединяют общим термином «ацилирование по Фриделю—Крафтсу». Ацилирующими агентами обычно являются галогенангидриды и ангидриды кислот в присутствии галогенидов алюминия, трифторида бора или пентафторида сурьмы в качестве кислот Льюиса. Ацилгалогениды и ангидриды кислот образуют с кислотой Льюиса донорно-акцепторные комплексы состава 1 : 1 и 1 : 2. Спектральными методами было установлено, что хлорид алюминия, трифторид бора и пентафтоид сурьмы координируются по карбонильному атому кислорода, так как он более основен, чем соседний атом хлора. Электрофильным агентом в реакции ацилирования ароматических соединений является либо этот донорно-акцепторный комплекс, либо катион ацилия, образующийся при его диссоциации:

$$RC(=O)Cl + AlCl_3 \rightleftharpoons RC(=\overset{+}{O}-\overset{-}{A}lCl_3)Cl \rightleftharpoons R\overset{+}{C}{=}O\ \overset{-}{A}lCl_4 .$$

Координация по кислороду, а также образование катиона ацилия $CH_3C^{\oplus}{=}O$ доказано рентгеноструктурным анализом твердых комплексов ацетилхлорида с $AlCl_3$ состава 1 : 1. Ацилгалогениды при взаимодействии с пятифтористой сурьмой в апротонной среде образуют ионно построенные соли $R\overset{\oplus}{C}{=}O\ SbF_5X^{\ominus}$, включающие катион ацилия:

$$RC(=O)F + SbF_5 \xrightarrow[CH_2Cl_2]{0 \div (-30^\circ)C} R\overset{\oplus}{C}{=}O\ SbF_6^{\ominus} .$$

Можно полагать, что медленной стадией реакции является атака одного из трех электрофилов (RCO^+, $RCOCl \cdot AlCl_3$, $RCOCl \cdot Al_2Cl_6$) на арен, приводящая к σ-комплексу. Эффективность этих ацилирующих частиц зависит от природы субстрата, ацилгалогенида и растворителя, а также от количества взятого катализатора.

При ацилировании аренов ацилгалогенидами, катализируемом хлоридом или бромидом алюминия в полярных апротонных растворителях (нитробензоле, нитрометане и др.), ацилирующим агентом является катион ацилия, тогда как в малополярной среде (хлористом метилене, дихлорэтане или тетрахлорэтане) в реакции принимает участие донорно-акцепторный комплекс. Природа

ацилгалогенида также оказывает влияние на образование и стабильность солей ацилия. Галогенангидриды ароматических карбоновых кислот легче превращаются в ацилиевые соли по сравнению с аналогами жирного ряда. Механизм реакции ацилирования аренов по Фриделю—Крафтсу под действием донорно-акцепторного комплекса $RC(Cl){=}\overset{\oplus}{O}{-}\overset{\ominus}{Al}Cl_3$ описывается уравнением:

$$Z{-}C_6H_5 + RC(Cl){=}\overset{\oplus}{O}{-}\overset{\ominus}{Al}Cl_3 \rightleftharpoons [Z{-}C_6H_5(H)(C(R){=}O)]^{\oplus}\,AlCl_4^{\ominus} \xrightarrow{B:} Z{-}C_6H_4{-}C(R){=}\overset{\oplus}{O}{-}\overset{\ominus}{Al}Cl_3 + HCl \xrightarrow{B:}$$

$$\longrightarrow Z{-}C_6H_4{-}C(R){=}O + HCl + AlCl_3\,.$$

Ароматический кетон представляет собой более сильное основание Льюиса, чем ацилгалогенид, и образует стабильный комплекс с $AlCl_3$ или другой кислотой Льюиса. Поэтому для ацилирования ароматических соединений ацилгалогенидами требуется несколько больше эквимолярного количества катализатора, а при ацилировании ангидридами кислот — два моля катализатора (так как они содержат два карбонильных атома кислорода). Кетон выделяют, разлагая его комплекс с $AlCl_3$ водой или соляной кислотой.

Ацилирование по Фриделю—Крафтсу полностью лишено тех недостатков, которые присущи реакции алкилирования. При ацилировании вводится только одна ацильная группа, поскольку ароматические кетоны не вступают в дальнейшую реакцию (так же как и другие арены, содержащие сильные электроноакцепторные группы NO_2, CN, COOR). Еще одним преимуществом этой реакции по сравнению с алкилированием является отсутствие перегруппировок в ацилирующем агенте. Кроме того, для ацилирования не характетрны реакции диспропорционирования продуктов реакции. Все эти особенности делают ацилирование по Фриделю—Крафтсу важнейшим методом синтеза жирноароматических и ароматических кетонов, которые получаются, как правило, с очень высокими выходами. Первоначально в качестве растворителя использовали сероуглерод, нитрометан, нитробензол или

избыток жидкого ароматического углеводорода. В настоящее время предпочтение отдается тетрахлорэтану, 1,2-дихлорэтану и прежде всего легколетучему хлористому метилену, хорошо растворяющему хлорид и бромид алюминия:

$$C_6H_5CH_3 + (CH_3CO)_2O \xrightarrow[C_6H_5CH_3]{AlCl_3} n\text{-}CH_3C_6H_4COCH_3 \quad (85\%)$$

$$C_6H_5OCH_3 + CH_3COCl \xrightarrow[C_6H_6]{AlCl_3} n\text{-}CH_3OC_6H_4COCH_3 \quad (88\%)$$

$$C_{10}H_8 + CH_3COCl \xrightarrow[CS_2]{AlCl_3} 1\text{-}CH_3COC_{10}H_7 \quad (92\%)$$

$$C_6H_5\text{-}C_6H_5 + CH_3COCl \xrightarrow[CH_2Cl_2]{AlCl_3} C_6H_5\text{-}C_6H_4\text{-}COCH_3 \quad (90\%)$$

$$C_{14}H_{10} + CH_3COCl \xrightarrow[CH_2Cl_2]{AlCl_3} 9\text{-}CH_3COC_{14}H_9 \quad (70\%)$$

Наиболее активными ацилирующими агентами являются смешанные ангидриды карбоновых кислот и трифторметансульфокислоты, обычно получаемые из ацилгалогенида и CF_3SO_3H непосредственно в реакционной смеси. Эти реагенты ацилируют бензол и другие ароматические углеводороды в отсутствие катализатора:

$$C_6H_6 + C_6H_5COCl + CF_3SO_3H \xrightarrow{60°C} C_6H_5COC_6H_5 \quad (90\%),$$

$$CH_3OC_6H_5 + CF_3SO_3H + n\text{-}NO_2C_6H_4COCl \longrightarrow$$

$$\longrightarrow n\text{-}CH_3O\text{—}C_6H_4CO\text{—}C_6H_4NO_2\text{-}n\,. \quad (84\%)$$

Ориентация входящей ацильной группы зависит от ее природы. Для хлорангидридов и ангидридов алифатических кислот при реакции с аренами, содержащими заместители I рода, наблюдается очень высокая селективность замещения в *пара*-положение:

$$X-C_6H_4 + AlkC(=O)Cl \xrightarrow{AlCl_3} X-C_6H_4-C(=O)-Alk\ .$$

Соотношение *орто-/пара*-изомеров в этом случае не превышает 0,03 и колеблется в интервале 0,01–0,03. Содержание *мета*-изомера не превышает 0,5%. Таким образом, ацилирование ароматических соединений хлорангидридами жирных кислот осуществляется чрезвычайно региоселективно в *пара*-положение. Доля *орто*-изомера резко возрастает при переходе к галогенангидридам ароматических карбоновых кислот, для которых *орто-/пара*-отношение изменяется в пределах от 0,1 до 0,8. Эти данные находятся в хорошем соответствии с предположением о том, что для производных жирных кислот ацилирующим агентом является объемистый комплекс $AlkCOCl \cdot AlCl_3$, который атакует ароматический субстрат в пространственно незатрудненное *пара*-положение. Меньшая селективность хлорангидридов ароматических кислот, возможно, объясняется тем, что в реакции принимает участие катион ацилия или его контактная ионная пара.

Важное значение для синтеза бициклических и полициклических кетонов имеет внутримолекулярное ацилирование по Фриделю—Крафтсу. Имеется много вариантов этой реакции, некоторые наиболее типичные примеры приведены ниже:

$$C_6H_5CH_2CH_2C(=O)Cl \xrightarrow[CH_2Cl_2]{AlCl_3} \text{1-инданон}$$

$$C_6H_6 + \underset{\text{янтарный ангидрид}}{(CH_2-C(=O))_2O} \xrightarrow{AlCl_3} C_6H_5C(=O)CH_2CH_2C(=O)OH \xrightarrow{Zn(Hg);\ HCl}$$

$$\longrightarrow C_6H_5CH_2CH_2CH_2C(=O)OH \xrightarrow{H_3PO_4} \alpha\text{-тетралон (75–85\%)}$$

Введение формильной группы в ароматическое кольцо можно рассматривать как частный случай ацилирования по Фриделю—Крафтсу. Следующий раздел посвящен раснообразным способам формилирования ароматических соединений.

13.7.5. ФОРМИЛИРОВАНИЕ АРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Особую группу реакций электрофильного ароматического замещения составляют реакции, приводящие к получению ароматических альдегидов. Сюда входят самые разнообразные методы введения формильной группы в ароматическое кольцо. Некоторые из них сохраняют свое значение до настоящего времени, другие представляют лишь исторический интерес. Прямое введение формильной группы в бензольное кольцо впервые удалось осуществить Л.Гаттерману и Г.Коху в 1897 г. Формилирование по Гаттерману—Коху осуществляется под действием оксида углерода (II) и хлористого водорода в присутствии типичного катализатора Фриделя—Крафтса — хлорида алюминия, промотированного хлоридом меди (I):

$$ArH + CO + HCl \xrightarrow{AlCl_3;\ Cu_2Cl_2} \underset{(70-90\%)}{ArCHO} + HCl .$$

Роль однохлористой меди в этой реакции неясна: предполагается, что она способствует образованию крайне нестабильного хлористого формила HCOCl из CO и HCl, однако предположение об участии хлористого формила в реакции Гаттермана—Коха никогда не было строго доказано экспериментально. Таким путем удается ввести альдегидную группу в различные алкилбензолы, арилгалогениды, полициклические углеводороды и т.д., причем формильная группа вводится селективно в *пара*-положение. Высокие выходы альдегидов наблюдаются при использовании высоких давлений порядка 100—200 атм в отсутствие Cu_2Cl_2 или при обычном давлении в присутствии Cu_2Cl_2:

$$1,3,5\text{-}(CH_3)_3C_6H_3 + CO + HCl \xrightarrow[40\,^\circ C]{AlCl_3;\ Cu_2Cl_2} 2,4,6\text{-}(CH_3)_3C_6H_2\text{-}CHO \quad (80\%)$$

$$Cl\text{-}C_6H_5 + CO + HCl \xrightarrow[50\,^\circ C]{AlCl_3;\ Cu_2Cl_2} Cl\text{-}C_6H_4\text{-}CHO \quad (70\%)$$

$$C_6H_5\text{-}CH(CH_3)_2 + CO + HCl \xrightarrow[50\ атм]{AlCl_3;\ 30\,^\circ C} OHC\text{-}C_6H_4\text{-}CH(CH_3)_2 \quad (60\%)$$

В лабораторных условиях необходимую для формилирования аренов смесь CO и HCl удобно получать при действии хлорсульфоновой кислоты на муравьиную кислоту:

$$ClSO_3H + HCOOH \longrightarrow \uparrow HCl + CO\uparrow + H_2SO_4.$$

В индивидуальном виде хлористый формил удалось зафиксировать при действии сухого HCl на N-формилимидазол в хлористом метилене при низкой температуре, но уже при −50 °C он нацело разлагается на HCl и CO:

$$\text{N-формилимидазол (N-CHO)} + HCl \xrightarrow{CH_2Cl_2} \text{имидазол (N-H)} + HC(=O)Cl$$

В качестве формилирующего агента можно применять относительно стабильный газообразный фтористый формил при катализе трехфтористым бором. Фтористый формил получается при взаимодействии смешанного ангидрида муравьиной и уксусной кислот с безводным фтористым водородом:

$$HC(=O){-}O{-}C(=O){-}CH_3 + HF \xrightarrow{0°C} HC(=O)F + CH_3COOH\ ,$$

$$ArH + HC(=O)F \xrightarrow{BF_3} ACHO + HF\ .$$

По существу, реакцию Гаттермана—Коха можно рассматривать как частный случай ацилирования по Фриделю—Крафтсу, однако с гораздо более ограниченной областью применения. В ароматическое кольцо фенолов, нафтолов, их простых эфиров, аминов и N,N-диалкиланилинов с помощью CO и HCl ввести формильную группу не удается. Поэтому сам Гаттерман предложил другой метод введения альдегидной группы, в котором в качестве формилирующего агента использовалась смесь безводного HCN и газообразного хлористого водорода. Для того, чтобы избежать применения ядовитой синильной кислоты, Р.Адамс модифицировал условия реакции, заменив ее цианидом цинка. Это позволило из цианида цинка и HCl получать непосредственно в реакционной смеси HCN и безводной хлористый цинк, играющий роль слабой кислоты Льюиса. Этот метод дает хорошие результаты при формилировании фенолов и простых эфиров фенолов:

$$\text{орсин (HO, CH}_3\text{, OH)} \xrightarrow[\text{эфир; 20°C}]{Zn(CN)_2 + HCl} \text{HO–C}_6\text{H(CH}_3\text{)(OH)–CHO (85\%)}$$

$$\text{тимол (HO, CH}_3\text{, CH(CH}_3)_2) \xrightarrow[\text{бензол}]{Zn(CN)_2 + HCl} \text{HO–C}_6\text{H}_2\text{(CH}_3\text{)(CH(CH}_3)_2\text{)–CHO (99\%)}$$

Истинная природа электрофильной частицы, принимающей участие в введении формильной группы с помощью HCN, HCl и кислоты Льюиса, точно не установлена, полагают, что ею может быть интермедиат типа HN=CH—N=CHCl, однако каких-либо строгих доказательств этого не имеется. Реакция Гаттермана стала очень популярной после того, как было установлено, что вместо цианидов для введения формильной группы можно использовать нетоксичный и легко доступный симметричный 1,3,5-триазин. Этот реагент обеспечивает высокие выходы альдегидов при формилировании алкилбензолов, фенолов, эфиров фенолов, конденсированных углеводородов и гетероциклических соединений:

$$ArH + \text{1,3,5-триазин} \xrightarrow{HCl;\ AlCl_3} ArCH{=}\overset{\oplus}{N}H_2\ \overset{\ominus}{Cl} \xrightarrow[H_2O]{H_2O;\ H^{\oplus}}$$

$$\longrightarrow \underset{(55\text{–}90\%)}{ArCHO} + NH_4Cl\ .$$

В синтетической практике для введения формильной группы очень удобно использовать легко доступные α,α-дихлоралкиловые эфиры:

$$ArH + CHCl_2OR \xrightarrow[CH_2Cl_2;\ 20\,°C;\ 15\ \text{мин}]{TiCl_4} Ar{-}CH{<}^{OR}_{Cl} \xrightarrow{H_2O} \underset{(70\text{–}90\%)}{ArCHO}\ .$$

Это самый удобный лабораторный метод формилирования конденсированных углеводородов, бифенилов, фенолов и их эфиров. Главный его недостаток состоит в низкой внутримолекулярной селективности формилирования алкилбензолов, для которых,

как правило, образуется смесь *орто*- и *пара*-изомерных альдегидов примерно в равных количествах. Необходимые α,α-дихлоралкиловые эфиры получаются при взаимодействии эфиров муравьиной кислоты и пятихлористого фосфора:

$$HCOOR + PCl_5 \longrightarrow CHCl_2OR + POCl_3.$$

Для введения альдегидной группы в ароматическое кольцо, активированное диалкиламино-, гидрокси- или алкоксигруппой, эффективна реакция, описанная в 1927 г. А.Вильсмейером и А.Хааком. N,N-Диалкиламины муравьиной кислоты — диметилформамид и N-метилформамид в присутствии хлорокиси фосфора являются превосходными региоселективными формилирующими агентами. С помощью этих реагентов альдегидная группа вводится в *пара*-положение по отношению к имеющимся NR_2, OH или OR-группам.

Эту реакцию можно также рассматривать как ацилирование, где роль катализатора — кислоты Льюиса — выполняет хлорокись фосфора $POCl_3$, тионилхлорид $SOCl_2$ или фосген $COCl_2$. Электрофильным агентом в реакции Вильсмейера—Хаака является иминиевая соль, которая образуется при взаимодействии ДМФА и хлорокиси фосфора, тионилхлорида или фосгена:

$$HC(=O)N(CH_3)_2 + POCl_3 \rightleftharpoons [(CH_3)_2\overset{\oplus}{N}{=}CH{-}O{-}P(=O)Cl_2]Cl^{\ominus} \underset{Cl^{\ominus}}{\overset{-Cl^{\ominus}}{\rightleftharpoons}}$$

$$\underset{Cl^{\ominus}}{\rightleftharpoons} \left[(CH_3)_2\ddot{N}{-}CH(Cl){-}O{-}P(=O)Cl_2\right] \rightleftharpoons (CH_3)_2\overset{\oplus}{N}{=}CH(Cl)\ PO_2Cl_2^{\ominus}.$$

(иминиевая соль)

Иминиевая соль при необходимости может быть выделена в индивидуальном виде, например при взаимодействии ДМФА с фосгеном, где после отщепления CO_2 образуется соль $(CH_3)_2{}^{+}N{=}$ $=CHClCl^{-}$. Однако обычно ее не выделяют и используют непосредственно после ее образования:

$$(CH_3)_2N{-}C_6H_5 + ClCH{=}\overset{\oplus}{N}(CH_3)_2 \rightleftharpoons (CH_3)_2N{-}\overset{+}{C_6H_5}(H){-}CH(Cl){-}N(CH_3)_2 \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[H_2O]{CH_3COONa} \left[(CH_3)_2N{-}C_6H_4{-}CH{=}\overset{\oplus}{N}(CH_3)_2\right] \xrightarrow{H_2O}$$

$$\xrightarrow{H_2O} (CH_3)_2N{-}C_6H_4{-}CHO\ \ (85\%).$$

Реакция Вильсмейера—Хаака чрезвычайно проста в экспериментальном отношении и обеспечивает очень высокие выходы ароматических альдегидов, содержащих NR_2-, OR- и OH-группы. Она оказывается практически ценной при формилировании конденсированных ароматических углеводородов — антрацена, азулена, пирена и др., а также разнообразных гетероциклических соединений ряда фурана, тиофена, пиррола, индола. В табл. 13.9 приведены сводные данные по формилированию ароматических соединений с помощью различных реагентов, наглядно отражающие их достоинства и недостатки. В качестве субстратов выбраны алкилбензолы, фенолы, нафтолы, их эфиры, а также конденсированные углеводороды и бифенил.

13.7.6. СУЛЬФИРОВАНИЕ

Введение в органическое соединение группы SO_3H носит название реакций сульфирования, а образующиеся продукты называются аренсульфокислотами:

$$ArH + HOSO_3H \rightleftharpoons ArSO_3H + H_2O\ .$$

Сульфирование широко используется в промышленном органическом синтезе для получения промежуточных продуктов в промышленности органических красителей, а также для синтеза поверхностно-активных веществ, сульфамидных препаратов и других физиологически активных соединений. В качестве сульфирующего агента чаще всего употребляют 98—100%-ю серную кислоту (моногидрат), 92—94%-ю серную кислоту (купоросное масло), а также олеум, содержащий от 20 до 60% серного ангидрида, растворенного в безводной серной кислоте; иногда для сульфирования используют растворы SO_3 в SO_2 и SO_3 в хлористом метилене. Эффективным сульфирующим агентом является хлорсульфоновая кислота (монохлорангидрид серной кислоты), которую получают при взаимодействии серного ангидрида и хлористого водорода. Сульфирование ароматических соединенй хлорсульфоновой кислотой представляет собой двухстадийный процесс. В первой стадии образуется сульфокислота:

$$ArH + ClSO_3H \rightleftharpoons ArSO_3H + HCl\ .$$

Сульфокислота далее взаимодействует с хлорсульфоновой кислотой с образованием сульфохлорида, эта стадия реакции обратима. Конечным продуктом при сульфировании хлорсульфоновой кислотой является сульфохлорид:

$$ArSO_3H + ClSO_3H \rightleftharpoons ArSO_2Cl + H_2SO_4\ .$$

Таблица 13.9

Формилирование ароматических соединений с помощью различных электрофильных агентов

Исходное соединение	Реагент	Катализатор	Условия реакции	Продукт и выход в %
1	2	3	4	5
Бензол	CO; HCl	$AlCl_3$	150 атм	бензальдегид; 85%
Бензол	Cl_2CHOCH_3	$TiCl_4$	CH_2Cl_2; 20 °C	бензальдегид; 80%
Бензол	N N N	$AlCl_3$	20 °C	бензальдегид; 31%
Толуол	CO; HCl	$AlCl_3$; Cu_2Cl_2	50 °C	*п*-толуиловый альдегид; 85%
Толуол	Cl_2CHOCH_3	$TiCl_4$	CH_2Cl_2, 20 °C	смесь *о*- и *п*-толуилового альдегидов 2:3
Толуол	N N N	$AlCl_3$	20 °C	*п*-толуиловый альдегид; 81%
Толуол	HCN; HCl	$AlCl_3$	100 °C	*п*-толуиловый альдегид; 90%
Мезителен	CO; HCl	$AlCl_3$; Cu_2Cl_2	40 °C	2,4,6-триметил-бензальдегид; 80%
Мезителен	Cl_2CHOCH_3	$TiCl_4$	CH_2Cl_2, 0 °C	2,4,6-триметил-бензальдегид; 88%
Мезителен	HCN, HCl	$AlCl_3$	–	2,4,6-триметил-бензальдегид; 13%
Мезителен	N N N	$AlCl_3$	CH_2Cl_2, 20 °C	2,4,6-триметил-бензальдегид; 92%
Бифенил	CO; HCl	$AlCl_3$; Cu_2Cl_2	бензол, 40 °C	4-фенилбензальдегид; 73%
Бифенил	Cl_2CHOCH_3	$SnCl_4$	CH_2Cl_2, 20 °C	4-фенилбензальдегид; 80%
Бифенил	N N N	$AlCl_3$	$CHCl_2CHCl_2$	4-фенилбензальдегид; 63%
м-Ксилол	N N N	$AlCl_3$	–	2,4-диметилбензальдегид; 89%
м-Ксилол	CO; HCl	$AlCl_3$; Cu_2Cl_2	40 °C	2,4-диметилбензальдегид; 46%
Нафталин	HCOF	BF_3	CH_2Cl_2; –30 °C	1-нафтальдегид; 73%
Нафталин	$Cl_2CHOC_4H_9$	$TiCl_4$	CH_2Cl_2; 0 °C	1-нафтальдегид; 79%

1	2	3	4	5
Нафталин	N N N	$AlCl_3$	хлорбензол 20 °C	1-нафтальдегид; 55%
Антрацен	$Cl_2CHOC_4H_9$	$TiCl_4$	CH_2Cl_2; 0–20 °C	9-формилантрацен; 86%
Антрацен	N N N	$AlCl_3$	хлорбензол 20 °C	9-формилантрацен; 55%
Антрацен	ДМФА	$POCl_3$	ДМФА; 20 °C	антральдегид; 84%
Флуорен		$SnCl_4$	CH_2Cl_2; 20 °C	9-формилфлуорен; 92%
Флуорен	N N N	$AlCl_3$	хлорбензол	9-формилфлуорен; 64%
Пирен	$Cl_2CHOC_4H_9$	$TiCl_4$	CH_2Cl_2; 0–20 °C	9-формилпирен; 88%
Анизол	Cl_2CHOCH_3	$SnCl_4$	CH_2Cl_2; 0–20 °C	анисовый альдегид; 73%
Анизол	N N N	$AlCl_3$	20 °C	анисовый альдегид; 67%
Анизол	ДМФА	$POCl_3$	ДМФА	анисовый альдегид; 21%
Анизол	HCl	$Zn(CN)_2$	бензол; 40 °C	анисовый альдегид; 94%
2-Нафтол	$CHCl_2OCH_3$	$SnCl_4$	CH_2Cl_2, 20 °C	2-окси-1-формилнафталин; 82%
2-Нафтол	HCN; HCl	$ZnCl_2$	эфир, 20 °C	2-окси-1-нафтальдегид; 96%
2-Метоксинафталин	ДМФА	$POCl_3$	ДМФА, 20 °C	2-метокси-1-нафтальдегид; 90%
Фенол	HCN; HCl	$AlCl_3$	бензол, 40 °C	4-оксибензальдегид; 30%
Фенол	ДМФА	$POCl_3$	ДМФА, 20 °C	4-оксибензальдегид; 85%
Резорцин	HCN; HCl	$ZnCl_2$	эфир, –5 °C	2,4-диоксибензальдегид; 70%
Резорцин	$CHCHOCH_3$	$SnCl_4$	CH_2Cl_2, 0 °C	2,4-диоксибензальдегид; 68%
Резорцин	N N N	$AlCl_3$	эфир, 20 °C	2,4-диоксибензальдегид; 77%
Диметиланилин	ДМФА	$POCl_3$	ДМФА, 20 °C	4-диметиламинобензальдегид; 85%
Пиррол	ДМФА	$POCl_3$	ДМФА, 20 °C	2-пирроальдегид; 78%
Индол	ДМФА	$POCl_3$	ДМФА, 20 °C	3-индолальдегид; 97%

Для того, чтобы сместить равновесие вправо, необходимо использовать 4—5-кратный избыток $ClSO_3H$. Для сульфирования ароматических соединений, содержащих электронодонорные заместители, а также пятичленных ароматических гетероциклических соединений — фурана, пиррола, тиофена и др., нестабильных в сильнокислой среде, используют комплексы серного ангидрида с пиридином, диоксаном или диметиформамидом:

$$\text{фуран} + C_5H_5N\cdot SO_3 \xrightarrow[8\ ч]{100\ ^\circ C} \text{2-}SO_3H\text{-фуран} \quad (93\%)$$

$$\text{пиррол (NH)} + \text{O(диоксан)O}\cdot SO_3 \xrightarrow[10\ ч\ \ CH_2Cl-CH_2Cl]{0-20\ ^\circ C} \text{2-}SO_3H\text{-пиррол (NH)} \quad (98\%)$$

$$CH_3O-C_6H_5 + \text{O(диоксан)O}\cdot SO_3 \xrightarrow[CH_2Cl_2]{20\ ^\circ C} CH_3O-C_6H_4-SO_3H \quad (100\%)$$

Важной особенностью реакции сульфирования является ее обратимость. Ароматические сульфокислоты расщепляются перегретым водяным паром в кислой среде при 110—180 °C. Протодесульфирование представляет собой типичную реакцию электрофильного ароматического *ипсо*-замещения.

13.7.6.a. МЕХАНИЗМ СУЛЬФИРОВАНИЯ

До сих пор нет единого мнения относительно истинной природы электрофильного агента сульфирования. Данные кинетических измерений не дают однозначного ответа на этот вопрос, поскольку в водной и безводной серной кислоте содержится большое число потенциальных электрофильных агентов, относительная концентрация которых зависит от отношения H_2O/SO_3.

При концентрации водной серной кислоты ниже 80% устанавливается главным образом следующее равновесие:

$$H_2SO_4 + H_2SO_4 \rightleftharpoons H_3SO_4^{\oplus} + HSO_4^{\ominus}$$

или

$$H_2SO_4 + H_2SO_4 \rightleftharpoons SO_3 + H_3O^{\oplus} + HSO_4^{\ominus}$$

При более высокой концентрации серной кислоты в интервале 85—98% состояние серной кислоты в основном описывается уравнениями:

$$3H_2SO_4 \rightleftharpoons H_2S_2O_7 + H_3O^{\oplus} + HSO_4^{\ominus}$$

$$H_2SO_4 + SO_3 \rightleftharpoons H_2S_2O_7 .$$

В 100%-й серной кислоте и в олеуме помимо $H_2S_2O_7$ существуют и другие полисерные кислоты — $H_2S_3O_{10}$; $H_2S_4O_{13}$ и т.д. Все это крайне затрудняет интерпретацию данных по кинетике сульфирования.

В водной серной кислоте при концентрации ниже 80% скорость сульфирования линейно коррелирует с активностью иона $H_3SO_4^+$. При концентрации серной кислоты выше 85% наблюдается линейная корреляция с активностью $H_2S_2O_7$. Эти две частицы, по-видимому, и есть два главных реальных электрофильных агента сульфирования ароматических соединений в серной кислоте. Их можно рассматривать как молекулу SO_3, координированную соответственно с ионом H_3O^+ или серной кислотой. При переходе от 85% к 100%-й серной кислоте концентрация иона H_3O^+ резко уменьшается, а концентрация H_2SO_4 увеличивается. В 91%-й кислоте $[H_3O^+] = [H_2SO_4]$, но так как $H_2S_2O_7$ более сильный электрофильный агент, чем $H_3SO_4^+$, он доминирует как электрофил не только в 91%-й, но даже и в 85%-й серной кислоте. При более низкой концентрации серной кислоты основным электрофильным агентом становится, вероятно, ион $H_3SO_4^+$. Таким образом, механизм сульфирования может быть представлен следующим образом:

$$ArH + SO_3{\cdot}X \xrightleftharpoons{\text{медленно (1)}} \overset{\oplus}{Ar}\langle^{H}_{SO_3^{\ominus}} + X \xrightleftharpoons{(2)} ArSO_3H + X$$

(σ-комплекс)

$X = H_3O^{\oplus}$ или H_2SO_4 .

Кинетический изотопный эффект k_H/k_D при концентрации серной кислоты ниже 95% пренебрежимо мал, но при сульфировании 98–100%-й H_2SO_4 или олеумом наблюдается кинетический изотопный эффект k_H/k_D в диапазоне 1,15–1,7, т.е. определяющей скорость стадией становится уже стадия (2). При концентрации серной кислоты ниже 95% протон от σ-комплекса отщепляется гиросульфат-ионом HSO_4^-, но при более высокой концентрации серной кислоты роль очень слабого основания играет сама H_2SO_4. Поэтому скорость стадии (2) резко уменьшается, и наблюдается кинетичекий изотопный эффект.

В олеуме скорость сульфирования резко возрастает. Электрофильным агентом в этом случае, по-видимому, является не связанный в комплекс SO_3:

$$ArH + SO_3 \underset{(1)}{\overset{\text{быстро}}{\rightleftharpoons}} \left[Ar^{\oplus} \begin{matrix} H \\ SO_3^{\ominus} \end{matrix} \right] \underset{(2)}{\overset{H^{\oplus} \text{ медленно}}{\rightleftharpoons}} \left[Ar \begin{matrix} H \\ SO_3H \end{matrix} \right]^{\oplus} \rightleftharpoons$$

$$\underset{(3)}{\overset{H_2SO_4}{\rightleftharpoons}} ArSO_3H + H_3SO_4^{\oplus}.$$

Медленной является стадия (3), поэтому наблюдается зависимость скорости от функции кислотности Гаммета H_0.

Предположение о наличии нескольких активных частиц сульфирования позволяет объяснить изменение не только скорости, но и ориентации при сульфировании серной кислотой или олеумом. Катионы $H_3SO_4^+$ и $H_2S_2O_7$ должны обладать более высокой селективностью по сравнению с SO_3. В отличие от нитрогруппы сульфогруппа, как правило, не располагается в *орто*-положении по отношению к нитро- или сульфогруппе, как и в любое другое стерически затруденное положение.

При рассмотрении экспериментальных данных по распределению изомерных продуктов сульфирования необходимо иметь в виду, что эта реакция подчиняется не кинетическому, а термодинамическому контролю. Поэтому соотношение *орто*-, *мета*- и *пара*-изомеров при изменении температуры меняется не только потому, что константы скорости сульфирования в *орто*-, *мета*- и *пара*-положения бензольного кольца по-разному меняются с ростом температуры, но и потому, что положение равновесия всех этих процессов также очень сильно зависит от температуры. Так, например, при сульфировании фенола до моносульфокислоты образуется смесь *орто*- и *пара*-гидроксибензолсульфокислот. При 20 °С образуется равное количество *орто*- и *пара*-изомеров. Однако при сульфировании фенола при 100 °С в реакционной смеси преобладает *пара*-изомер. При нагревании смеси *орто*- и *пара*-изомеров в 80—90%-й серной кислоте также накапливается *пара*-изомер. Это объясняется тем, что скорость протодесульфирования *орто*-изомера больше, чем *пара*-изомера. Поэтому *орто*-гидроксибензолсульфокислота не только образуется быстрее, но и расщепляется обратно до фенола с большей скоростью, а *пара*-гидроксибензолсульфокислота медленнее образуется, но и медленней расщепляестя. Таким образом, *пара*-изомер при термодинамическом контроле сульфирования фенола становится доминирующим продуктом этой реакции. Образование *орто*-изомера при сульфировании фенола 92—98%-й серной кислотой при 0 °С указывает на то, что скорость обратной реакции протодесульфирования в этих условиях очень мала:

OH SO_3H + OH SO_3H (10%) (90%) $\xrightleftharpoons[100\ °C]{98\%\text{-я}\ H_2SO_4}$ OH $\xrightleftharpoons[20\ °C]{98\%\text{-я}\ H_2SO_4}$ OH SO_3H + OH SO_3H (49%) (51%)

Аналогично толуол при сульфировании 100%-й серной кислотой при 0 °C дает 43% *орто*-, 4% *мета*- и 53% *пара*-толуолсульфокислоты, тагда как при 100 °C в равновесных условиях наблюдается совершенно иное распределение изомеров: 13% *орто*-, 8% *мета*- и 79% *пара*-толуолсульфокислоты. Другим классическим примером проявления термодинамического контроля является сульфирование нафталина:

$\xrightarrow[5\ °C]{96\%\text{-я}\ H_2SO_4}$ SO_3H (84%) + SO_3H (16%)

–10 °C, CH_2Cl–CH_2Cl, $ClSO_3H$ или SO_3 → SO_3H (100%)

$\xrightarrow[160\ °C]{96\%\text{-я}\ H_2SO_4}$ SO_3H (10%) + SO_3H (90%)

В очень мягких условиях образуется только 1-нафталинсульфокислота. Этому условию отвечает сульфирование нафталина хлорсульфоновой кислотой или раствором SO_3 в дихлорэтане при 0...–10 °C. Соотношение изомеров при сульфировании 96%-й H_2SO_4 зависит от температуры: в более жестких условиях преобладает термодинамически более стабильная 2-нафталинсульфокислота.

13.7.6.6. СУЛЬФИРОВАНИЕ БЕНЗОЛА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

Перейдем теперь к рассмотрению экспериментальных данных по сульфированию ароматических соединений. Бензол при действии 92—94%-й серной кислоты при 40—50 °С образует бензолсульфокислоту с выходом 90—96%. Введение одной сульфогруппы уменьшает скорость введения второй сульфогруппы не менее чем в 10^4 раз, поэтому *мета*-бензолдисульфокислота получается при сульфировании бензола избытком 20%-го олеума при 100 °С или 60%-го олеума при 60—80 °С. Однако длительное нагревание *мета*-бензолдисульфокислоты с 90%-й серной кислотой при 235 °С приводит к равновесной смеси, состоящей из 66% *мета*- и 34% *пара*-бензолдисульфокислоты:

$$C_6H_6 \xrightarrow[100\ ^\circ C]{20\%\text{-й } SO_3} \textit{м-}C_6H_4(SO_3H)_2\ (90\%) \xrightarrow[235\ ^\circ C]{90\%\text{-я } H_2SO_4} \textit{м-}C_6H_4(SO_3H)_2\ (66\%) + \textit{п-}C_6H_4(SO_3H)_2\ (34\%)$$

Дальнейшее сульфирование *мета*-бензолдисульфокислоты до 1,3,5-бензолтрисульфокислоты удается провести только с 60%-м олеумом при 250 °С в присутствии сульфата ртути. Большое практическое значение имеет сульфирование алкилбензолов, содержащих достаточно длинную алкильную группу, с целью получения поверхностно-активных веществ (ПАВ). Раньше для этой цели сульфировали додецилбензол, который получается при алкилировании бензола тетрамером пропилена в условиях реакции Фриделя—Крафтса. Исходный додецен легко получается при катионной олигомеризации пропилена:

$$4CH_3CH{=}CH_2 \xrightarrow{H^{\oplus}} CH_3CH(CH_3)\text{-}[CH_2\text{-}CH(CH_3)]_2\text{-}CH{=}CH\text{-}CH_3 \xrightarrow[0-20\ ^\circ C]{C_6H_6;\ AlCl_3}$$

$$\longrightarrow CH_3CH(CH_3)\text{-}[CH_2\text{-}CH(CH_3)]_2\text{-}CH_2\text{-}CH(CH_3)\text{-}C_6H_5 \xrightarrow[SO_2(\text{жидк.});\ -15\ ^\circ C]{15\%\text{-й } SO_3}$$

$$\longrightarrow CH_3CH(CH_3)\text{-}[CH_2\text{-}CH(CH_3)]_2\text{-}CH_2\text{-}CH(CH_3)\text{-}C_6H_4\text{-}SO_3H \xrightarrow[H_2O]{NaOH}$$

$$\longrightarrow C_{12}H_{25}\text{-}C_6H_4\text{-}SO_3Na\ .$$

Полученный таким образом додецилбензолсульфонат натрия является превосходным детергентом, но он содержит разветвленную алкильную группу, которая не разрушается микроорганизмами. Поэтому в целях охраны окружающей среды в настоящее время для алкилирования бензола используется смесь хлоралканов, которая образуется при радикальном хлорировании смеси *н*-алканов C_{12}—C_{15}. Сульфирование полученных таким образом алкилбензолов приводит к получению ПАВ, которые подвергаются быстрой биодеструкции в сточных водах химических предприятий:

$$[CH_3(CH_2)_n][CH_3(CH_2)_m]CH-C_6H_4-SO_3Na$$

Сульфирование хлорбензола и других галогенбензолов протекает в десять раз медленнее, чем сульфирование бензола, в результате образуется *пара*-хлорбензолсульфокислота, почти не содержащая *орто*-изомера:

$$Cl-C_6H_5 \xrightarrow[80-100\ ^\circ C]{98\%\text{-я } H_2SO_4} Cl-C_6H_4-SO_3H$$

Нитробензол сульфируется 60%-м олеумом при 80—100 °С исключительно до *мета*-нитробензолсульфокислоты:

$$O_2N-C_6H_5 \xrightarrow[80-100\ ^\circ C]{60\%\text{-й } SO_3} 3\text{-}NO_2-C_6H_4-SO_3H \quad (65\%)$$

пара-Нитротолуол, как и следует ожидать, образует при сульфировании 20%-м олеумом 4-нитро-2-толуолсульфокислоту:

$$H_3C-C_6H_4-NO_2 \xrightarrow[60\ ^\circ C]{20\%\text{-й } SO_3} H_3C-C_6H_3(SO_3H)-NO_2 \quad (80\%)$$

Сульфированием ароматических аминов получают аминосульфокислоты. Аминогруппа является одним из сильнейших электронодонорных ориентантов I рода, однако в 90—100%-й серной кислоте или олеуме она протонируется, причем равновесие смещено в сторону протонированной формы. Аммониевая группа

$N^{\oplus}H_4$ относится к сильным электроноакцепторным заместителям. Поэтому для получения *пара*-аминобензолсульфокислоты (сульфаниловой кислоты) используют обходный метод, который носит название «реакции запекания». Эту реакцию осуществляют при длительном нагревании гидросульфатов ароматических аминов при 180—200 °С в высококипящих органических растворителях, обычно в *орто*-дихлорбензоле. При этом первоначально образуется арилсульфаминовая кислота, которая затем изомеризуется с переходом сульфогруппы в *пара*-положение кольца:

$$C_6H_5\overset{\oplus}{N}H_3HSO_4^{\ominus} \xrightarrow[\text{орто-дихлорбензол}]{-H_2O} C_6H_5NHSO_3H \xrightarrow[\text{орто-дихлорбензол}]{180-200\ ^{\circ}C} p\text{-}H_2NC_6H_4SO_3H$$

Важное практическое значение для синтеза промежуточных продуктов в химии красителей имеют продукты, образующиеся при сульфировании 2-нафтола, 2-аминонафталина и 1-амино-8-гидроксинафталина. Некоторые из получающихся при этом сульфокислот приведены ниже:

R-кислота (OH, SO_3H, HO_3S); кислота Шеффера (OH, HO_3S); Г-кислота (SO_3H, OH, HO_3S)

Аш-кислота (OH, NH_2, HO_3S, SO_3H); гамма-кислота (SO_3H, H_2N, OH); И-кислота (HO_3S, NH_2, OH)

В промышленности сульфокислоты выделяют в виде натриевых солей после нейтрализации щелочью и высаливания с помощью поваренной соли. В лабораторной практике их удобно выделять в виде растворимых в воде бариевых солей после нейтрализации реакционой смеси карбонатом бария. Из бариевой соли и эквивалентного количества серной кислоты получают очень чистую сульфокислоту. Сульфокислоты обычно идентифицируют в форме легко образующихся S-бензилтиурониевых солей, которые нерастворимы в воде и водном спирте:

$$C_6H_5CH_2Cl + NH_2\underset{\underset{S}{\|}}{C}NH_2 \xrightarrow{\text{спирт}} H_2\overset{\oplus}{N}{=}\underset{\underset{S-CH_2C_6H_5}{|}}{C}{-}NH_2 \quad Cl^{\ominus},$$

$$ArSO_3Na + \underset{Cl^{\ominus}}{\overset{\oplus}{N}H_2}{=}\underset{\underset{SCH_2C_6H_5}{|}}{C}{-}NH_2 \xrightarrow{H_2O\text{-спирт}} ArSO_3^{\ominus}\ \overset{\oplus}{N}H_2{=}\underset{\underset{SCH_2C_6H_5}{|}}{C}{-}NH_2 + NaCl$$

13.7.6.в. СВОЙСТВА АРЕНСУЛЬФОКИСЛОТ

Сульфокислоты, подобно карбоновым кислотам, образуют галогенангидриды, ангидриды, амиды и сложные эфиры. Методы получения этих функциональных производных по существу аналогичны методам, применяемым для получения производных карбоновых кислот. Один из методов получения хлорангидридов сульфокислот (сульфохлоридов) заключается в обработке сухой натриевой соли тионилхлоридом в ДМФА:

$$ArSO_3Na + SOCl_2 \xrightarrow[10-20\ ^\circ C;\ 10\ \text{мин}]{\text{ДМФА}} ArSO_2Cl\ .$$

В промышленности сульфохлориды получают прямым сульфированием аренов 4–5 эквивалентами хлорсульфоновой кислоты. Амиды и сложные эфиры сульфокислот легко получаются из сульфохлоридов с помощью стандартных методов:

$$CH_3{-}C_6H_4{-}SO_2Cl + ROH \xrightarrow[0 \div 5\ ^\circ C]{\text{пиридин}} CH_3{-}C_6H_4{-}SO_3R + C_5H_5\overset{\oplus}{N}HCl^{\ominus},$$

$$H_2N{-}C_6H_4{-}SO_2Cl + NH_3 \longrightarrow H_2N{-}C_6H_4{-}SO_2NH_2 \quad \text{белый стрептоцид}$$

Алкилтозилаты ROTs, алкилтрифлаты CF_3SO_3R и другие алкилсульфонаты нашли широкое применение в качестве алкилирующих агентов в реакциях бимолекулярного и мономолекулярного замещения:

$$Nu^{\ominus} + ROTs \longrightarrow RNu + OTs^{\ominus},$$

$$Nu^{\ominus} = Hal^{\ominus}, CN^{\ominus}, NO_2^{\ominus} \text{ и др. },$$

$$ROTf \xrightarrow{CH_3COOH} RO\underset{\underset{O}{\|}}{C}CH_3 + TfOH\ .$$

Алкилтозилаты восстанавливаются до углеводородов с помощью литийалюминийгидрида:

$$\text{ROH} \xrightarrow[\text{C}_5\text{H}_5\text{N}]{\text{TsCl}} \text{ROTs} \xrightarrow[\text{ТГФ}]{\text{LiAlH}_4} \text{RH}\,.$$

Сульфохлориды восстанавливаются до сульфоновых кислот $ArSO_2H$ или тиофенолов ArSH. Глубина восстановления зависит от природы восстановителя. При восстановлении цинковой пылью в водном диоксане образуются сульфиновые кислоты, а при восстановлении цинковой пылью и серной кислотой при 0 °C получаются тиофенолы:

$$\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{Cl} + \text{Zn} \xrightarrow[90\ ^\circ\text{C}]{\text{H}_2\text{O}-\text{диоксан}} (\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-S(=O)O}^{\ominus})_2\text{Zn} \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{\text{Na}_2\text{CO}_3} \text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{Na} \xrightarrow{\text{HCl}} \text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-S(=O)OH}$$

$$\text{ArSO}_2\text{Cl} \xrightarrow[0\ ^\circ\text{C}]{\text{Zn} + \text{H}_2\text{SO}_4} \text{ArSH}\,.$$

Сульфогруппа может быть заменена на нитрогруппу или галоген. Эти электрофильные реакции *ипсо*-замещения широко используются в органическом синтезе, например, при получении пикриновой кислоты:

$$\text{C}_6\text{H}_5\text{-OH} \xrightarrow{96\%\text{-я H}_2\text{SO}_4} \text{2,4-(HO}_3\text{S)}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{-OH} \xrightarrow{\text{HNO}_3} \text{2,4,6-(O}_2\text{N)}_3\text{C}_6\text{H}_2\text{-OH}$$

$$^{\ominus}\text{O}_3\text{S-C}_6\text{H}_2\text{Br}_2\text{-O}^{\ominus} + \text{Br}_2 \xrightarrow[0\ ^\circ\text{C}]{\text{H}_2\text{O}} [\text{Br}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{Br})(\text{SO}_3\text{H})\text{=O}] \longrightarrow \text{Br-C}_6\text{H}_2\text{Br}_2\text{-O}^{\ominus}$$

Глава 14

СВОБОДНЫЕ РАДИКАЛЫ

14.1. ВВЕДЕНИЕ

Радикалом, или *свободным радикалом,* называют атом или группу атомов, содержащие неспаренный электрон. В соответствии с таким определением к радикалам относятся атомы Cl, Br, H, молекулы NO, NO_2, а также такие фрагменты органических молекул, как $CH_3\bullet$, $Ar_3C\bullet$, $ArO\bullet$ и т.д.

Согласно основным представлениям о химической связи, в молекуле этана $CH_3{-}CH_3$ два метильных радикала $CH_3\bullet$ при не слишком высоких температурах прочно связаны друг с другом по той причине, что по сравнению с двумя отдельными метильными радикалами молекула этана имеет меньшую потенциальную энергию. Энергия двух электронов, совместно связанных с двумя ядрами углерода, ниже энергии двух электронов, каждый из которых по отдельности связан со своим ядром. Однако если молекуле $CH_3{-}CH_3$ каким-либо путем (например, при нагревании) сообщить достаточную энергию, чтобы она стала выше энергии двух радикалов $CH_3\bullet$, то произойдет диссоциация на радикалы. Энергия, которую необходимо придать молекуле этана для разрыва связи C–C, называется энергией диссоциации связи (см. табл. 4.6. в гл. 4, ч. 1).

Очевидно, что σ-связь C–C в молекуле этана может быть разорвана двумя способами: *гетеролиз* ведет к образованию ионов противоположного заряда, а *гемолиз* — к образованию радикалов:

$$CH_3{-}CH_3 \xrightarrow{\text{гетеролиз}} CH_3\!:^{\ominus} + CH_3^{\oplus}$$

$$CH_3{-}CH_3 \xrightarrow{\text{гомолиз}} CH_3\cdot + CH_3\cdot .$$

В газовой фазе процессом, требующим наименьшей затраты энергии, всегда является гомолиз. Даже NaCl при нагревании в газовой фазе будет диссоциировать на атомы натрия и хлора. Однако в растворе, в особенности в растворителях с высокой диэлектрической проницаемостью, NaCl диссоциирует на ионы Na^+ и Cl^-, что обусловлено сольватацией. Сольватная оболочка оказывается столь тесно связанной с ионами натрия и хлора, что последние не способны рекомбинировать с образованием ковалентной молекулы NaCl, несмотря на сильнейшее электростатическое притяжение между ними.

Радикалы не способны сольватироваться по типу сольватации ионов. Для эффективной сольватации радикалов необходим растворитель, содержащий неспаренные электроны. Обычно в молекулах растворителей все электроны спарены, вследствие чего взаимодействие между радикалом и растворителем очень слабо

(кроме тех случаев, когда радикальная частица содержит сильно поляризованные заместители). Это означает, что вокруг простейших радикалов нет прочной сольватной оболочки, и поэтому, если два радикала в растворе сближаются, происходит их рекомбинация с образованием ковалентной молекулы. В полярных растворителях можно получить очень высокую концентрацию ионов. Напротив, получить высокую концентрацию метильных или других алкильных и простых арильных радикалов никогда не удается.

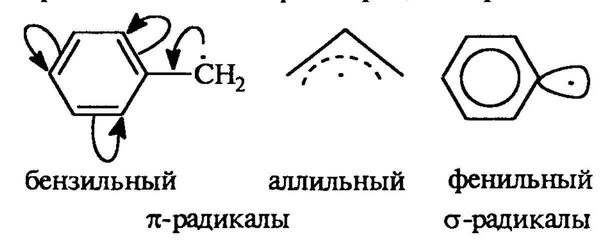
Имеются, однако, особые классы свободных радикалов, которые называются *стабильными* или *долгоживущими*. Такие радикалы могут существовать в жидком или даже в твердом состоянии. Но в общем случае радикалы — крайне нестабильные частицы с очень короткими временами жизни. Естественно, что свойства радикалов экспериментально удобнее изучать на примерах достаточно стабильных частиц. В связи с этим первые разделы этой главы будут посвящены описанию методов получения и химических свойств стабильных радикалов, а затем будут рассмотрены реакции с участием нестабильных радикалов, их механизм и синтетическое применение.

Радикалы бывают π-типа и σ-типа. Например, в реакциях ароматического замещения под действием радикальных частиц возникают промежуточные короткоживущие циклогексадиенильные радикалы:

+ R· → [H, R] —R'·→ —R + R'H

циклогексадиенильный
радикал (π-радикал)

Эти радикалы относятся к π-типу, поскольку неспаренный электрон расположен на однократно занятой молекулярной орбитали (ОЗМО), имеющий π-симметрию. К π-радикалам относятся также бензильный и аллильный радикалы, однако фенильный радикал является σ-радикалом, так как неспаренный электрон в этом случае располагается на sp^2-гибридной орбитали.



бензильный аллильный фенильный
π-радикалы σ-радикалы

14.2. СТЕРЕОХИМИЯ РАДИКАЛОВ

ЭПР-, ИК- и УФ-спектры метильного радикала, полученного при очень низких температурах в аргонной матрице, где он живет достаточно долго, свидетельствуют о его плоском строении (π-радикал). Если в метильном радикале атомы водорода замещаются на группы, несущие неподеленные пары, то радикалы становятся неплоскими (σ-радикалы):

(плоский) (неплоские)

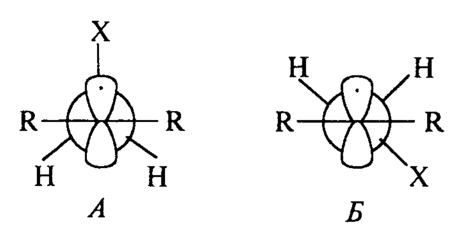
Циклогексильный, циклопентильный и циклобутильный радикалы имеют практически плоский радикальный центр, но циклопропильный радикальный центр неплоский. Последнее доказано спектральными данными, а также тем, что часто оптические активные циклопропильные соединения в радикальных реакциях реагируют с частичным сохранением конфигурации на радикальном центре.

циклогексильный (плоский) циклопропильный (неплоский)

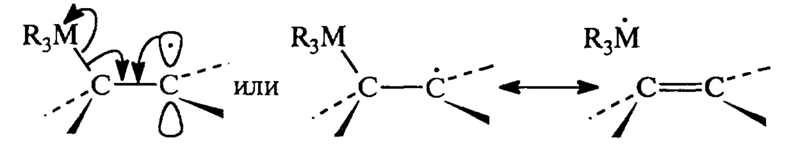
Относительная конфигурационная стабильность циклопропильного радикала объясняется относительно высоким барьером инверсии пирамидальной структуры (как и в циклопропильном анионе, см. гл. 3, ч. 1).

(инверсия)

Алкильные радикалы, несущие в β-положении какой-либо заместитель $XCH_2\dot{C}R_2$, могут существовать в двух предельных конформациях: заслоненной (*А*) и *гош*-форме (*Б*):



По данным ЭПР-спектроскопии, пропильный радикал ($X = CH_3$, $R = H$) существует в *гош*-конформации, но *трет*-амильный радикал ($R = X = CH_3$) — в заслоненной конформации, что легко объяснимо с учетом пространственного взаимодействия X и R. Радикалы типа $R_3MCH_2CH_2$• (M=Si, Ge, Sn) имеют заслоненную конформацию за счет $\overset{\ominus}{pd}$-гомосопряжения связи C—M с полузаполненной орбиталью радикального центра:



Особое внимание исследователей привлекает строение β-галогеналкильный радикалов. Это связано с тем, что радикальное присоединение HBr и Br_2 к алкенам предпочтительно протекает как *транс*(*анти*)-присоединение. Для объяснения такого результата предполагается образование мостикового радикала, аналогичного бромониевому иону (гл. 5, ч. 1):

$$\rangle C{=}C\langle + Br\cdot \longrightarrow$$

мостиковый радикал

(*транс*-)

Согласно ЭПР-спектрам, β-хлорэтильный радикал имеет заслоненную конформацию (*А*), в которой атом хлора «отогнут» назад в сторону орбитали неспаренного электрона:

Радикал не является, строго говоря, мостиковым (как этилбромониевый ион), но в более широком смысле можно говорить о несимметричной мостиковой структуре.

Подобные эффекты отсутствуют в случае β-фторалкильных радикалов, так как *d*-орбитали фтора лежат очень высоко и не участвуют в сопряжении с радикальным центром.

Аллильные радикалы конфигурационно стабильны при низких температурах, например:

не изомеризуется

ниже 0 °C

Это связано с тем, что сопряжение радикального центра с двойной связью препятствует свободному вращению вокруг связи C–C=C.

Винильные радикалы обычно имеют σ-, а не π-симметрию:

σ-радикал (предпочтителен)

π-радикал

Стереохимия основных типов элементоорганических радикалов с неспаренным электроном на неуглеродном центре представлена в табл. 14.1.

Таблица 14.1

Предпочтительное строение элементоорганических радикалов

Название	Формула	Строение
Силильные	$R_3Si\cdot$	пирамидальные (σ)
Гермильные	$R_3Ge\cdot$	пирамидальные (σ)
Диалкиламинильные	$R_2\dot{N}:$	нелинейные (неспаренный электрон на *p*-орбитали, неподеленная пара на sp^2-орбитали)
Нитроксильные	$R_2\ddot{N}-\ddot{\underset{\cdot\cdot}{O}}\cdot$	неплоские
Иминоксильные	$R_2C=\ddot{N}-\ddot{\underset{\cdot\cdot}{O}}\cdot$	орбиталь, несущая неспаренный электрон, перпендикулярна плоскости C=N–O

14.3. ДОЛГОЖИВУЩИЕ РАДИКАЛЫ. СИНТЕЗ И РЕАКЦИИ

К долгоживущим (стабильным) радикалам относятся частицы, время жизни которых в растворе в инертном растворителе варьируется от нескольких минут до многих недель, месяцев или даже лет. К таким радикалам относятся триарилметилы, гидразилы, вердазилы, нитроксилы, ароксилы и некоторые другие.

Время жизни свободного радикала, как будет показано в данном разделе, в гораздо большей степени зависит не от степени делокализации неспаренного электрона, а от стерического экранирования радикального центра объемистыми заместителями, препятствующими реакциям радикалов между собой, с растворителем, кислородом воздуха или другими субстратами с заполненной или незаполненной электронной оболочкой. Важность стерических препятствий свидетельствует о том, что понятие «стабильность радикала» относится главным образом не к термодинамическим (например, энергия разрыва связи C—H), а к кинетическим свойствам, т.е. к скорости реакций, в которых радикал гибнет.

К основным реакциям радикальных частиц относятся следующие процессы.

1. Радикал-радикальные реакции:

а) рекомбинация:

$$R\cdot + O_2 \longrightarrow R{-}O{-}O\cdot,$$

$$Ph\cdot + R\cdot \longrightarrow Ph{-}R,$$

$$Ph\cdot + Ph\cdot \longrightarrow Ph{-}Ph \text{ (димеризация)},$$

$$Ph_3Si\cdot + Ph_3Si\cdot \longrightarrow Ph_3Si{-}SiPh_3 \text{ (димеризация)};$$

б) диспропорционирование:

$$CH_3CH_2\cdot + CH_3CH_2\cdot \rightleftharpoons \left[\begin{matrix} H{-}CH_2{-}\dot{C}H_2 \\ \dot{C}H_2{-}CH_3 \end{matrix}\right]^{\neq} \rightleftharpoons \begin{matrix} CH_2{=}CH_2 \\ CH_3{-}CH_3 \end{matrix}$$

$$2(CH_3)_2CHS\cdot \longrightarrow (CH_3)_2CHSH + (CH_3)_2C{=}S,$$

$$CH_3CH_2\cdot + CH_3CH_2CH_2\cdot \longrightarrow$$

$$\longrightarrow CH_3CH_3 + CH_3CH{=}CH_2 \text{ (кросс-диспропорционирование)}.$$

2. Реакции радикал–молекула:

а) перенос радикалов:

$$CF_3\cdot + CH_4 \longrightarrow CF_3H + CH_3\cdot$$

$$Cl\cdot + CH_4 \longrightarrow HCl + CH_3\cdot \ ;$$

б) присоединение:

$$R\cdot + CHX{=}CHY \longrightarrow RCHX{-}\dot{C}HY\,;$$

в) радикальная полимеризация (гл. 5, ч. 1);

г) гомолитическое ароматическое замещение (см. 14.5);

д) радикальные реакции окисления и восстановления:

$$Ar\cdot + CuCl_2 \longrightarrow ArCl + CuCl\,.$$

При рассмотрении стабильности радикалов в данных условиях необходимо учитывать все эти разнообразные по типу химические процессы.

14.3.1. ТРИ-, ДИ- И МОНОАРИЛМЕТИЛЬНЫЕ РАДИКАЛЫ

14.3.1.а. ОТКРЫТИЕ ТРИАРИЛМЕТИЛЬНЫХ РАДИКАЛОВ, ИХ СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА

Первый свободный радикал — трифенилметил — был открыт в 1900 г. М. Гомбергом, который пытался получить гексафенилэтан $Ph_3C{-}CPh_3$ (до настоящего времени не синтезированный). Когда стандартный путь синтеза по Вюрцу–Фиттигу из Ph_3CCl и Na не дал желаемого результата, натрий был заменен порошкообразным серебром. При нагревании трифенилхлорметана с серебром в растворе в бензоле на воздухе вместо предполагаемого гексафенилэтана совершенно неожиданно был получен пероксид трифенилметила $(C_6H_5)_3C{-}O{-}O{-}C(C_6H_5)_3$. В атмосфере CO_2 или N_2 при взаимодействии $(C_6H_5)_3CCl$ с серебром, цинком или ртутью было выделено белое кристаллическое вещество, раствор которого в бензоле приобретал желтую окраску. Этот раствор обесцвечивался при встряхивании на воздухе, но затем окраска появлялась вновь; при повторном встряхивании на воздухе окраска опять исчезала, и так далее до тех пор, пока не происходило образование пероксида трифенилметила с количественным выходом. Отсюда был сделан вывод (Г. Виланд, 1909), что углеводород Гомберга в действительности в растворе является равновесной смесью радикала трифенилметила и его димера:

$$(C_6H_5)_3CCl + Ag \xrightarrow[\text{бензол}]{80\ ^\circ C} AgCl + (C_6H_5)_3C\cdot \rightleftharpoons \text{димер}\,.$$

Первоначально бесцветному димеру произвольно приписали формулу гексафенилэтана $(C_6H_5)_3CC(C_6H_5)_3$, что оказалось неверным. Окрашенная в желтый цвет форма представляет собой свободный радикал $(C_6H_5)_3C\bullet$, который при взаимодействии с кислородом дает пероксид:

$$(C_6H_5)_3C\cdot + O_2 \longrightarrow (C_6H_5)_3C{-}O{-}O{-}C(C_6H_5)_3 .$$

Определение молекулярной массы углеводорода Гомберга и других триарилметилов, выполненное эбулиоскопическим или криоскопическим методами для растворов в бензоле или расплавленном нафталине подтвердило это предположение*. При уменьшении концентрации и росте температуры возрастало количество мономерной формы, образующейся при распаде димера. На протяжении семидесяти лет предполагали, что димер имеет структуру гексафенилэтана, однако тщательное изучение ЯМР- и УФ-спектров димера показало, что димеризация радикала трифенилметила на самом деле происходит по *пара*-положению бензольного кольца, и димер имеет структуру 1-дифенилметилен-4-трифенилметилциклогексадиена-2,5, а гексафенилэтан как индивидуальное соединение не может существовать:

$$2(C_6H_5)_3C\cdot \rightleftharpoons (C_6H_5)_3C(H)\text{-}C_6H_4{=}C(C_6H_5)_2$$

Степень гомолитической диссоциации димера в расплавленном нафталине при 100 °С составляет 17%, а в бензоле — всего 2—3%. Введение любых заместителей в *пара-*, *мета-* и особенно в *орто*-положение бензольных колец способствует росту степени диссоциации димеров (табл. 14.2).

Из данных, представленных в табл. 14.2, следует, что стабильность триарилметильных радикалов в основном определяется стерическими факторами, затрудняющими их рекомбинацию. В трифенилметильном радикале, имеющем форму трехлопастного пропеллера, бензольные кольца наклонены друг к другу под углом 40—45°, длина связи центрального атома углерода с атомом углерода бензольного кольца составляет 1,48 Å, что значительно меньше, чем в трифенилметане (1,53 Å). Валентный угол С—С—С в трифенилметилрадикале (118°) соответствует sp^2-гибридизации центрального атома. Неспаренный электрон делокализован по всей ароматической системе, что количественно определяется с по-

* В настоящее время степень диссоциации димера на радикалы определяют с помощью ЭПР-спектроскопии.

Таблица 14.2

Степень диссоциации димеров триарилметильных радикалов в 0,2 М растворе в бензоле при 20 °С

Ar в $Ar_3C\bullet$	Степень диссоциации, %	Ar в $Ar_3C\bullet$	Степень диссоциации, %
о-$CH_3C_6H_4$	87	*о*-PhC_6H_4	100
м-$CH_3C_6H_4$	40	*м*-PhC_6H_4	60
п-$CH_3C_6H_4$	16	*п*-PhC_6H_4	100
о-FC_6H_4	7,5	$Ar_3C\bullet$	
о-ClC_6H_4	12	(*п*-$CH_3C_6H_4)_2\dot{C}Ph$	75
о-BrC_6H_4	17	*п*-$PhC_6H_4\dot{C}Ph_2$	14

мощью ЭПР-спектроскопии. Согласно ЭПР-спектру, более 50% спиновой плотности в $(C_6H_5)_3C\bullet$ сосредоточено на центральном углероде. В *орто*- и *пара*-положениях фенильных колец спиновая плотность положительна, в *мета*-положениях — отрицательна. Заместители в *пара*- и *мета*-положениях незначительно влияют на распределение спиновой плотности, тогда как при введении *орто*-заместителей спиновая плотность на центральном атоме углерода увеличивается, а в бензольных кольцах уменьшается. Это вызвано увеличением отклонения ароматических колец от копланарности.

Данные рентгеноструктурного анализа указывают на то, что в стабильном трис-(4-нитрофенил)метил-радикале бензольные кольца наклонены друг к другу под углом 30°, и в целом этот радикал также имеет форму трехлопастного «пропеллера». В трис-(2,6-диметоксифенил)метиле фенильные кольца ориентированы под углом 50°. Стабильность радикала повышается в большей степени при введении заместителя в *орто*-, чем *мета*- или *пара*-положения, и с ростом числа и размеров заместителей в *орто*-положении. Объемистые заместители в *орто*-положениях экранируют радикальный центр и затрудняют димеризацию радикалов. Замещение во всех трех *пара*-положениях трифенилметильного радикала на объемистые группы (например, фенильные) делает атаку вторым радикалом по *пара*-положению невозможной. Однако, если одно из *пара*-положений незамещено, степень диссоциации оказывается заметно ниже. Так, трис-(*пара*-бифенилил)метил существует полностью в мономерной форме, тогда как *п*-$C_6H_5{-}C_6H_4(C_6H_5)_2C\bullet$ — димер в бензоле.

Введение α-нафтильной группы особенно способствует диссоциации димера. В 3%-м растворе в бензоле димер дифенил-α-нафтилметила диссоциирован на 60%, а фенил-*пара*-бифе-

нилил-α-нафтилметил находится полностью в форме свободного радикала. Особой стабильностью отличается перхлортрифенилметильный радикал $(C_6Cl_5)_3C•$, полученный М. Баллестером (1971). Этот радикал инертен по отношению к кислороду, кислотам, раствору NaOH и галогенам и может быть выделен неизменным из кипящего толуола, он не разлагается в твердом виде даже при 300 °C. В перхлортрифенилметильном радикале бензольные кольца наклонены под углом в 60°, поэтому неспаренный электрон лишь в малой степени может быть делокализован по бензольным кольцам. В соответствии с этим в ЭПР-спектре радикала наблюдается только один синглет. Химическая инертность $(C_6Cl_5)_3C•$ обусловлена тем, что центральный атом углерода полностью блокирован тремя перхлорфенильными кольцами. Этот пример особенно наглядно демонстрирует тот факт, что стабильность триарилметильных радикалов в первую очередь определяется стерическим фактором. Такой вывод можно дополнительно проиллюстрировать сравнением стабильности 9-фенилфлуоренильного (I) и 9-мезитилфлуоренильного (II) радикалов:

(I) H_3C CH_3 CH_3 (II)

Степень делокализации неспаренного электрона в этих близких по структуре радикалах очень велика вследствие их плоской структуры. Однако 9-фенилфлуоренил-радикал почти полностью ассоциирован в отличие от 9-мезитильного аналога, который по стерическим причинам не димеризуется. Чрезвычайно стабилен так называемый радикал К. Кельша (III):

C (III)

Этот радикал не реагирует с кислородом и не димеризуется в кристаллическом состоянии и в растворе.

Впервые он был получен в 1932 г., но статья с описанием его синтеза не была принята к публикации, так как тогда полагали, что радикалы в принципе не могут обладать такой стабильностью. Радикальная природа (III) была подтверждена с помощью ЭПР-спектроскопии 25 лет спустя, и тогда эта работа была опубликована.

14.3.1.6. ДИАРИЛМЕТИЛЬНЫЕ РАДИКАЛЫ

Диарилметильные радикалы $Ar_2\dot{C}H$ и $Ar_2\dot{C}R$ гораздо менее стабильны, чем триарилметильные. Это обусловлено прежде всего пространственными причинами. Дифенилметильный радикал $(C_6H_5)_2CH\bullet$ почти плоский, его радикальный центр практически не блокирован ароматическими кольцами, что благоприятствует димеризации. Дифенилметил-радикал в качестве очень нестабильного интермедиата генерируется с помощью струевой техники при действии триэтилсилильного радикала на дифенилбромметан:

$$(C_6H_5)_2CHBr + (C_2H_5)_3Si\cdot \longrightarrow (C_6H_5)_2CH\cdot + (C_6H_5)_3SiBr\,.$$

Даже введение в бензольные кольца $Ar_2CH\bullet$ объемных *трет*-бутильных групп не стабилизирует его в достаточной мере. Так, если триарилметильный радикал, содержащий в *мета*-положении бензольных колец по две *трет*-бутильные группы (IV), может быть выделен в кристаллическом состоянии, его диарилметильный аналог (V) существует лишь в растворе в бензоле в отсутствие воздуха:

(IV) (V)

Единственными представителями выделенных индивидуально диарилметильных радикалов являются производные перхлордифенилметила общей формулы

$$R^1-C_6Cl_4-\dot{C}(Cl)-C_6Cl_4-R$$

где R и $R^1 = Cl$ или C_6Cl_5.
Остальные производные $Ar_2\dot{C}H$ чрезвычайно легко димеризуются в кристаллическом состоянии и в растворе.

14.3.1.в. БЕНЗИЛЬНЫЕ РАДИКАЛЫ

Бензильный радикал $C_6H_5CH_2\bullet$ был зафиксирован как крайне нестабильная частица методом ЭПР с использованием струевой методики при отщеплении атома водорода от толуола. В отличие от этого другой бензильный радикал α,α'-ди-*трет*-бутилбензил (VI) стабилен в индифферентном растворителе в течение многих дней.

В этом радикале две *трет*-бутильные группы блокируют радикальный центр, препятствуя димеризации, а сам радикал образуется следующим образом:

$$C_6H_5-C(C(CH_3)_3)_2-O-C(=O)-O-C(C(CH_3)_3)_2-C_6H_5 \xrightarrow{Na/K} 2\,C_6H_5-\dot{C}(C(CH_3)_3)_2$$

(VI)

Еще более стабилен перхлорбензил $C_6Cl_5CCl_2\bullet$. Он получается из перхлортолуола в результате отщепления одного атома хлора с помощью меди:

$$2C_6Cl_5CCl_3 + 2Cu \longrightarrow 2C_6Cl_5\dot{C}Cl_2 + Cu_2Cl_2.$$

Этот радикал существует в равновесии со своим димером в растворе в течение года.

14.3.1.г. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ТРИАРИЛМЕТИЛЬНЫХ РАДИКАЛОВ. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТРИАРИЛ- И ДИАРИЛМЕТИЛОВ

Восстановление триарилметилгалогенидов металлами до триарилметильных радикалов было открыто М. Гомбергом в 1900 г.:

$$Ar_3CHal + M \longrightarrow Ar_3C\cdot + MHal$$

$$M = Ag, Hg, Zn.$$

Этот метод сохранил свое значение и в настоящее время. В качестве восстановителей чаще всего используют серебро, ртуть или цинк, реакцию проводят в инертной атмосфере в бензоле, гексане, эфире, ТГФ, ацетоне и др. Вместо металлов в качестве восстановителя Ar_3CCl или Ar_3CBr могут быть использованы магнийорганические соединения, фенолят-ион, йодид-ион, трифенилфосфин и другие восстановители.

Другой общий метод получения триарилметильных радикалов, основанный на восстановлении триарилметилкарбокатионов (Ar_3C^+), был предложен Дж. Конантом (1923).

В качестве восстановителя в этом случае следует применять соли ванадия (II), хрома (II), титана (II). Триарилметил-катион образуется при растворении триарилметилкарбинолов в серной, трифторуксусной кислотах или, в отдельных случаях, в смеси уксусной и хлористоводородной кислот:

$$Ar_3C{-}OH \xrightarrow{H_2SO_4} Ar_3C^{\oplus} \xrightarrow{VCl_2} Ar_3C\cdot + V^{3+}.$$

В качестве примера приведем восстановление 2,2′,2″,6,6′,6″-гексаметокситрифенилкарбинола до радикала:

$$\left(2,6\text{-}(OCH_3)_2C_6H_3\right)_3C{-}OH \xrightarrow[H_2O\ -\ \text{эфир}]{10\%\text{-я}\ H_2SO_4} \left(2,6\text{-}(OCH_3)_2C_6H_3\right)_3C^{\oplus} \xrightarrow[H_2O\ -\ \text{эфир}]{Cr^{II}SO_4} \left(2,6\text{-}(OCH_3)_2C_6H_3\right)_3C\cdot \quad (94\%).$$

Альтернативный способ генерации триарилметилрадикалов основывается на окислении триарилметильных анионов под действием $K_3Fe(CN)_6$, $AgNO_3$, солей ртути, йода и других одноэлектронных окислителей:

$$Ar_3CH \xrightarrow{B^{\ominus}} Ar_3C{:}^{\ominus} \xrightarrow{[O]} Ar_3C^{\bullet}\ .$$

Вместо неорганических восстановителей удобнее использовать вполне доступный тетраметилэтилендибромид (К. Циглер, 1924):

$$2Ar_3C^{\ominus}K^{\oplus} + (CH_3)_2\underset{Br}{\underset{|}{C}}-\underset{Br}{\underset{|}{C}}(CH_3)_2 \xrightarrow[\text{эфир или ТГФ}]{}$$

$$\longrightarrow 2Ar_3C^{\bullet} + (CH_3)_2C{=}C(CH_3)_2 + 2KBr\,.$$

Помимо триарилметильных радикалов этим способом можно получать диарилметильные радикалы $Ar_2\dot{C}H$ и $Ar_2\dot{C}{-}R$ и их димеры, например

$$2Ar\underset{R}{\underset{|}{C}}{:}^{\ominus}K^{\oplus} + (CH_3)_2\underset{Br}{\underset{|}{C}}-\underset{Br}{\underset{|}{C}}(CH_3)_2 \longrightarrow$$

$$\longrightarrow 2Ar\dot{C}R + (CH_3)_2C{=}C(CH_3)_2 + 2KBr\,.$$

Исходную калиевую соль карбаниона получают расщеплением простого эфира калием:

$$Ar_2\underset{R}{\underset{|}{C}}-OCH_3 + 2K \xrightarrow[\text{эфир}]{} Ar_2\underset{R}{\underset{|}{C}}{:}^{\ominus}K^{\oplus} + CH_3OK\,.$$

Замещенные в кольце диарилметильные радикалы $(Z{-}C_6H_4)_2CH^{\bullet}$ генерируют по Гомбергу. Далее они быстро димеризуются:

$$(ZC_6H_4)_2CHBr + Ag \xrightarrow[\text{бензол}]{} (ZC_6H_4)_2CH^{\bullet} + AgBr\,.$$

Очень стабильный перхлортрифенилметил и его диарилметильные аналоги были синтезированы в результате следующей последовательности превращений:

$$(C_6H_5)_3CH + SO_2Cl_2 + S_2Cl_2 \xrightarrow[SO_2Cl_2]{AlCl_3} (C_6Cl_5)_3CH \qquad (82\%)$$

$$(C_6Cl_5)_3CH + KOH \xrightarrow{\text{ДМСО — эфир}} (C_6Cl_5)_3C:^{\ominus} \xrightarrow{O_2} (C_6Cl_5)_3C\cdot$$

$$Z\text{—}C_6Cl_4\text{—}CHCl\text{—}C_6Cl_4\text{—}Z' + NaOH \xrightarrow[\text{ДМСО — спирт}]{\text{в токе } N_2}$$

$$\longrightarrow Z\text{—}C_6Cl_4\text{—}\overset{\ominus}{C}Cl\text{—}C_6Cl_4\text{—}Z' \xrightarrow[\text{эфир}]{I_2} Z\text{—}C_6Cl_4\text{—}\dot{C}Cl\text{—}C_6Cl_4\text{—}Z'$$

где Z и Z′ = Cl, C_6Cl_5.

Радикалы трехвалентного углерода находятся в термодинамическом равновесии со своими димерами. Спектры ЯМР-димеров триарилметильных и диарилметильных радикалов определенно указывают на их циклогексадиеновую структуру и противоречат структуре гексаарилэтана и тетраарилэтана:

$$2Ar_3C\cdot \longrightarrow (Ar_3C)(H)C_6H_4{=}CAr_2$$

$$2Ar_2CH\cdot \longrightarrow (Ar_2CH)(H)C_6H_4{=}CHAr$$

Истинные тетраарилметаны лишь при высокой температуре диссоциируют с образованием диарилметильных радикалов. Сами же радикалы при димеризации дают не тетраарилметаны, а производные метиленциклогексадиена. Радикал $(C_6H_5)_2\dot{C}H$ вообще невозможно получить гомолизом его димера. Степень диссоциации других димеров много ниже, чем степень диссоциации димеров триарилметилов. Так, например, степень диссоциации димеров радикалов ди-(2,6-диметилфенил)метила и ди-(2,6-диэтилфенил)метила в *мета*-ксилоле при 25 °С составляет 0,35 и 2% соответственно, а для ди-(2-*трет*-бутилфенил)метила — только 0,6%. Лишь при наличии в каждом кольце двух объемных *орто*-заместителей, таких, как $(CH_3)_2CH$ или $(CH_3)_3C$, степень диссоциации димера достигает 70—100%. Перхлордифенилметил — единственный пример полностью мономерного даже в кристаллическом состоянии радикала среди этих частиц. Пространственно затрудненные алкильные радикалы, такие, как три-*трет*-бутилметил $[(CH_3)_3C]_3C\cdot$ и ди-*трет*-бутилметил $[(CH_3)_3C]_2CH\cdot$, также мономерны.

Пространственно незатрудненные бензильные радикалы мгновенно димеризуются по центральному атому углерода с образованием симметричного диарилэтана:

$$2ArCH_2\cdot \longrightarrow ArCH_2CH_2Ar.$$

Триарилметильные и диарилметильные радикалы в растворе диспропорционируют, причем направление диспропорционирования зависит от строения радикала. Например, трифенилметил на свету диспропорционирует по следующей схеме:

$$(C_6H_5)_3C\cdot \xrightarrow[\text{бензол}]{h\nu} (C_6H_5)_3CH +$$

Ph

Ph

Промежуточной частицей в этом превращении оказывается 9-фенилфлуоренильный радикал, аналог которого был выделен при фотохимическом диспропорционировании перхлортрифенилметила:

$$(C_6Cl_5)_3C\cdot \xrightarrow{h\nu}$$ [перхлорфлуоренильный радикал с 9-пентахлорфенильной группой]

Для триарилметильных радикалов, содержащих в *пара*-положении алкильную группу, характерен другой тип диспропорционирования. В этом случае радикал отщепляет атом водорода из алкильной группы, продуктами этой реакции являются триарилметан и хиноидное соединение VII, которое быстро полимеризуется:

$$(CH_3-C_6H_4-)_3CCl \xrightarrow{Ag} (CH_3-C_6H_4-)_3C\cdot \longrightarrow$$

$$\longrightarrow (CH_3-C_6H_4-)_3CH + CH_2{=}C_6H_4{=}C(C_6H_4CH_3)_2$$

(VII)

Диарилалкилметилы спонтанно диспропорционируют в соответствии с уравнением

$$2Ar_2\dot{C}CH_3 \longrightarrow Ar_2C{=}CH_2 + Ar_2CHCH_3\,.$$

Ди- и триарилметилы легко восстанавливаются до углеводородов амальгамой натрия, цинком, HCl и другими восстановителями. С другой стороны, эти радикалы окисляются до карбокатионов под действием солей Fe(III), Au(III), Hg(II) и т.д. в растворе жидкого диоксида серы. Окислительно-восстановительные превращения $Ar_3C\bullet$ проще всего осуществляются электрохимически на вращающемся платиновом электроде, например:

$$(C_6Cl_5)_3C^{\oplus} \xleftarrow[E_{1/2} = +1{,}17\ \text{В}]{+e} (C_6Cl_5)_3C\cdot \xrightarrow[E_{1/2} = +0{,}85\ \text{В}]{+e} (C_6Cl_5)_3C:^{\ominus}$$

Почти все триарилметильные радикалы взаимодействуют с кислородом, образуя при этом бесцветные пероксиды:

$$Ar_3C\cdot + O_2 \longrightarrow Ar_3C{-}O{-}O{-}CAr_3\,.$$

На этой реакции основан способ качественного определения триарилметилов — так называемая проба Ю. Шмидлина. Окрашенный раствор, содержащий свободный радикал, при встряхивании на воздухе обесцвечивается, но затем в результате диссоциации димера окраска появляется вновь. Пробу Шмидлина можно повторять много раз, до количественного образования пероксида. В первой стадии этой реакции происходит обратимое образование пероксильного радикала, который далее или рекомбинирует, или непосредственно присоединяет второй радикал:

$$(C_6H_5)_3C\cdot + O_2 \longrightarrow (C_6H_5)_3C{-}O{-}O\cdot,$$

$$2(C_6H_5)_3C{-}O{-}O\cdot \longrightarrow (C_6H_5)_3C{-}O{-}O{-}O{-}O{-}C(C_6H_5)_3 \xrightarrow{-O_2}$$

$$\longrightarrow (C_6H_5)_3C{-}O{-}O{-}C(C_6H_5)_3\,,$$

$$(C_6H_5)_3C{-}O{-}O\cdot + (C_6H_5)_3C\cdot \longrightarrow (C_6H_5)_3C{-}O{-}O{-}C(C_6H_5)_3\,.$$

Пероксиды, получающиеся при взаимодействии кислорода с $Ar_2\dot{C}H$, нестабильны и разлагаются с образованием Ar_2CO, Ar_2CHOH и $Ar_2CHOCHAr_2$. Триарилметилы присоединяют оксид азота(II) с образованием гипонитритов, которые неустойчивы и быстро превращаются в эфиры азотистой кислоты. При взаимодействии трифенилметила с другим неорганическим радикалом — оксидом азота (IV) — получаются два продукта — трифенилнитрометан и трифенилметилнитрит:

$$2(C_6H_5)_3C\cdot + 2NO_2 \longrightarrow (C_6H_5)_3C{-}NO_2 + (C_6H_5)_3C{-}O{-}N{=}O\,.$$

Это означает, что радикал атакует оба центра мезомерной системы оксида азота(IV). Активные радикалы присоединяются по *пара*-положению ароматического кольца триарилметила:

$$(C_6H_5)_3C\cdot + C_6H_5^{\cdot} \longrightarrow$$ (4-фенил-4-H-циклогекса-2,5-диенилиден)$=C(C_6H_5)_2$.

Триарилметилы способны отщепить атом водорода от метильной группы толуола при нагревании выше 100 °C:

$$Ar_3C\cdot + C_6H_5CH_3 \longrightarrow Ar_3CH + C_6H_5\dot{C}H_2,$$

$$Ar_3C\cdot + C_6H_5\dot{C}H_2 \longrightarrow Ar_3CCH_2C_6H_5.$$

Триарилметилы реагируют с галогенами с образованием триарилгалогенметана. С йодом эта реакция обратима. Интересной особенностью химического поведения триарилметильных радикалов является их способность к сопряженному присоединению к 1,4-диенам:

$$2(C_6H_5)_3C\cdot + CH_2{=}\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}{-}CH{=}CH_2 \longrightarrow$$

$$\longrightarrow (C_6H_5)_3C{-}CH_2{-}\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}{=}CH{-}CH_2{-}C(C_6H_5)_3.$$

14.3.2. РАДИКАЛЫ ДВУХВАЛЕНТНОГО АЗОТА (АМИНИЛЬНЫЕ, ГИДРАЗИЛЬНЫЕ, ГИДРАЗИДИЛЬНЫЕ)

Вскоре после открытия Гомбергом триарилметильных радикалов Г. Виланд установил (1911—1915), что тетраарилгидразины $Ar_2N{-}NAr_2$ ведут себя аналогично димерам триарилметила и при нагревании диссоциируют:

$$Ar_2N{-}NAr_2 \rightleftharpoons 2Ar_2N\cdot.$$

Центральная связь азот—азот в тетрафенилгидразине расщепляется при более высокой температуре (90—100 °C), чем C—C-связь в димере трифенилметила (имеющего метиленциклогексадиеновое строение), однако дифениламинил самопроизвольно диспропорционирует с образованием дифениламина и дифенилгидразофеназина, поэтому диссоциация тетрафенилгидразина необратима:

$$(C_6H_5)_2N-N(C_6H_5)_2 \xrightarrow{90-100\ ^\circ C} 2(C_6H_5)_2N\cdot \longrightarrow$$

$$\longrightarrow (C_6H_5)NH + \text{[N,N'-дифенилдигидрофеназин]}$$

Тетраарилгидразины с электронодонорными заместителями диссоциируют на радикалы значительно легче, чем тетрафенилгидразин и тетраарилгидразины с электроноакцепторными заместителями. Так, например, приведенные ниже тетраарилгидразины диссоциируют уже при 0–20 °C:

$$(p\text{-}CH_3OC_6H_4)_2N-N(C_6H_4OCH_3\text{-}p)_2 \underset{}{\overset{20\ ^\circ C}{\rightleftharpoons}} 2\,(p\text{-}CH_3OC_6H_4)_2N\cdot$$

$$\text{[бис(9,9-диметилакридан-10-ил)]} \overset{0\ ^\circ C}{\rightleftharpoons} 2\,\text{[9,9-диметилакридан-10-ил радикал]}$$

Образование диариламинильных радикалов подтверждается изменением окраски раствора, ЭПР-спектрами и их взаимодействием с известными акцепторами радикалов — оксидом азота (II), трифенилметилом и другими радикалами:

$$Ar_2N\cdot + (C_6H_5)_3C\cdot \longrightarrow Ar_2N-C(C_6H_5)_3\,;$$

$$Ar_2N\cdot + NO \longrightarrow Ar_2N-N{=}O\,.$$

Тетраанизилгидразин диссоциирует в бензоле при 20 °С примерно в той же степени (3%), что и димер трифенилметила. При растворении в бензоле бесцветного кристаллического тетраанизилгидразина возникает зеленая окраска, присущая радикалу. Дианизиламинильный радикал мгновенно реагирует с NO, $(C_6H_5)_3C^\bullet$ и другими акцепторами свободных радикалов. Степень диссоциации на радикалы возрастает до 20% для раствора тетра-(*пара*-диметиламинофенил)гидразина в нитробензоле. Диариламинил-радикалы с электроноакцепторными заместителями не удается получать по методу Виланда, так как распад таких исходных тетраарилгидразинов происходит при достаточно высокой температуре, а диариламинилы с электроноакцепторными заместителями нестабильны: они были зафиксированы в качестве нестабильных интермедиатов при фотолизе бензольных растворов $Ar_2N{-}NAr_2$ с помощью струевой техники. Исходные тетраарилгидразины были синтезированы Виландом при окислении разнообразных диариламинов перманганатом калия или оксидом свинца (IV) в ацетоне или эфире.

Среди немногих стабильных аминильных радикалов, выделенных в кристаллическом состоянии, специального упоминания заслуживает 1,3,6,8-тетра-*трет*-бутил-9-карбазил (VIII), который образуется при окислении йодом литиевой соли карбазола:

$$\text{1,3,6,8-}[C(CH_3)_3]_4\text{-карбазол (NH)} \xrightarrow[\text{2. } I_2]{\text{1. BuLi; } C_6H_6} \text{1,3,6,8-}[C(CH_3)_3]_4\text{-карбазил } (N^\bullet)\ \text{(VIII)}$$

К диариламинильным радикалам по структуре примыкают тетраарилпиррильные радикалы, которые были получены при окислении тетраарилпирролов диоксидом свинца или ферроцианид-ионом, а также их калиевых солей хлором; эти радикалы образуют димеры:

$$\text{Ar}_4\text{C}_4\text{N}^-K^{\oplus} + Cl_2 \xrightarrow{\text{эфир}} \text{Ar}_4\text{C}_4\text{N}^\bullet \rightleftharpoons \text{димер}$$

Особое место среди стабильных радикалов занимают триарилгидразильные радикалы $Ar_2N-\dot{N}Ar$. Вплоть до открытия алифатических нитроксилов (см. 14.3.3) они считались наиболее стабильными свободными радикалами. Такое положение объясняется редкой стабильностью наиболее известного свободного радикала – 1,1-дифенил-2-пикрилгидразила (ДФПГ), который был получен С. Гольдшмидтом в 1922 г. окислением дифенилпикрилгидразина диоксидом свинца:

$$(C_6H_5)_2N-NH-C_6H_2(NO_2)_3 \xrightarrow[CHCl_3]{PbO_2} (C_6H_5)_2N-\dot{N}-C_6H_2(NO_2)_3$$

Этот метод и в настоящее время является общим для синтеза других триарилгидразилов. Исходные соединения для синтеза гидразилов получают при взаимодействии 1,1-диарилгидразинов с тринитро- или динитрохлорбензолом:

$$Ar_2NNH_2 + Cl-C_6H_2(NO_2)_3 \longrightarrow Ar_2N-NH-C_6H_2(NO_2)_3$$

ДФПГ характеризуется очень высокой стабильностью в кристаллическом состоянии по отношению к кислороду и может быть очищен перекристаллизацией.

На примере этого радикала можно пояснить, какие факторы определяют стабильность свободных радикалов. К числу таких факторов главным образом относятся:

1) пространственное экранирование атомов, несущих наибольшую спиновую плотность;

2) отсутствие атомов водорода в тех положениях, где может происходить изомеризация или диспропорционирование;

3) максимальная делокализация неспаренного электрона. Эти чисто качественные критерии, естественно, не охватывают все многообразие факторов, определяющих устойчивость радикалов, однако именно они оказываются решающими для качественной оценки стабильности.

Родоначальник серии ароматических гидразилов трифенилгидразил $(C_6H_5)_2N-\dot{N}-C_6H_5$ не удовлетворяет первым двум критериям. Действительно, этот радикал уже при —55 °C нахо-

дится в равновесии с димером — гексафенилтетразаном, а при 0 °С диспропорционирует. ДФПГ полностью удовлетворяет всем требованиям, поэтому он не проявляет тенденции к димеризации; он стабилен в различных средах в широком интервале температур. Влияние пространственных факторов легко продемонстрировать на примере двух изомерных радикалов:

$$(C_6H_5)_2N-\dot{N}-C_6H_3(NO_2)_2\ (2,6\text{-}) \qquad (C_6H_5)_2N-\dot{N}-C_6H_3(NO_2)_2\ (2,4\text{-})$$

Первый из них устойчив в кристаллическом состоянии, а второй существует только в растворе, хотя распределение спиновой плотности у них практически одинаково. В отличие от своих ароматических аналогов триалкилгидразилы $R_2N-\dot{N}R$ и диалкилгидразилы $R_2N-\dot{N}H$ нестабильны и диспропорционируют или димеризуются (рекомбинируют).

Многие гидразилы принимают участие в реакции рекомбинации как со стабильными, так и с активными радикалами с образованием тетразамещенных гидразинов. Трифенилметил присоединяется к ДФПГ:

$$(C_6H_5)_3C\cdot + O_2N-C_6H_2(NO_2)_2-\dot{N}-N(C_6H_5)_2 \longrightarrow$$

$$\longrightarrow NO_2-C_6H_2(NO_2)_2-NH-N(C_6H_5)-C_6H_4-C(C_6H_5)_3$$

Сходным образом происходит рекомбинация ДФПГ с оксидом азота(IV), но ДФПГ не реагирует с NO:

$$Ph_2N-\dot{N}-C_6H_2(NO_2)_2-NO_2 + \dot{N}O_2 \longrightarrow NO_2-C_6H_4-N(C_6H_5)-NH-C_6H_2(NO_2)_2-NO_2$$

Способность ДФПГ взаимодействовать с радикалами позволяет использовать его в качестве ингибитора таких радикальных реакций, как полимеризация и радикальное цепное окисление. ДФПГ используют в качестве одноэлектронного окислителя для окисления тиолов и фенолов. В качестве основного продукта окисления тиолов образуется дисульфид:

$$RSH + ДФПГ \longrightarrow RS\cdot + ДФПГ{-}H$$

$$2RS\cdot \longrightarrow RSSR$$

$$RS\cdot + ДФПГ \longrightarrow Ph_2N{-}N(SR){-}C_6H_2(NO_2)_3$$

ДФПГ, подобно соли Фреми (гл. 23, ч. 3), может быть использован для окисления фенолов в *пара*-хиноны. На радикальный механизм этой реакции указывает образование ароксильного радикала (гл. 23) при окислении пространственно-затрудненного 2,4,6-три-*трет*-бутилфенола под действием ДФПГ:

$$ArOH + ДФПГ \longrightarrow ArO\cdot + ДФПГ{-}H.$$

Механизм этой реакции включает перенос одного электрона от фенола к окислителю с последующим переносом протона от катион-радикала:

$$ArOH + ДФПГ \longrightarrow ArOH^{\oplus\cdot} + Ph_2N{-}\overset{\ominus}{N}{-}C_6H_2(NO_2)_3 \longrightarrow ArO\cdot + ДФПГ{-}H.$$

С помощью специального метода циклической вольтамперометрии получены электрохимические характеристики обратимых редокспревращений ДФПГ. Для ДФПГ обнаружены четыре одноэлектронных перехода, два из которых соответствуют катиону и аниону, а при отрицательных потенциалах выше −1,7 В наблюдается восстановление нитрогруппы до анион-радикала и дианиона:

$$(\text{ДФПГ})^{\oplus} \underset{-\bar{e}}{\overset{+\bar{e}}{\rightleftharpoons}} (\text{ДФПГ})^{\cdot} \underset{-\bar{e}}{\overset{+\bar{e}}{\rightleftharpoons}} (\text{ДФПГ})^{\ominus} \underset{-\bar{e}}{\overset{+\bar{e}}{\rightleftharpoons}} (\text{ДФПГ})^{\dot{-}} \underset{-\bar{e}}{\overset{+\bar{e}}{\rightleftharpoons}} (\text{ДФПГ})^{=}.$$

0,5В −0,12В −1,71В −2,03В

ДФПГ реагирует с N,N-тетраметил-*пара*-фенилендиамином как одноэлектронный окислитель с образованием катион-радикала, носящего название *голубого Вюрстера:*

$$(\text{ДФПГ}) + \text{Me}_2\ddot{\text{N}}\text{–C}_6\text{H}_4\text{–NMe}_2 \rightleftharpoons (\text{ДФПГ})^{\ominus} + \text{Me}_2\overset{\cdot\oplus}{\text{N}}\text{–C}_6\text{H}_4\text{–NMe}_2$$

ДФПГ окисляет ряд неорганических катионов, таких, как Fe^{2+}, Sn^{2+}, Cr^{2+} и др.

Аналогами гидразильных радикалов являются так называемые *гидразидильные радикалы.* Термин «гидразидильный радикал» был введен в химии стабильных радикалов для того, чтобы объединить одним названием группу генетически связанных между собой радикалов — вердазилы, тетразолилы и 1,2,4,5-тетраазапентенилы:

вердазилы тетразолилы 1,2,4,5-тетра-азапентенилы

Среди разнообразных методов получения вердазильных радикалов выделим только один, в котором формазаны алкилируются алкилгалогенидом до N-алкилформазанов. Последние легко циклизуются в лейковердазилы, которые в свою очередь окисляются до радикалов кислородом или феррицианидом калия:

$$\text{Ar-NH-N=C(Ar)-N=N-Ar} \xrightarrow{CH_3I} \text{Ar(CH}_3\text{)N-N=C(Ar)-N=N-Ar} \longrightarrow \text{Ar-N(CH}_2\text{)N-Ar / N=C(Ar)-NH}$$

триарилформазан

$$\xrightarrow{O_2 \text{ или } K_3Fe(CN)_6} \text{Ar-N-CH}_2\text{-N-Ar / N=C(Ar)-N}\cdot$$

вердазил

Тетразолилы могут быть получены при окислении формазанов диоксидом свинца или другим сильным окислителем:

$$2\ \text{ArN=N-C(Ar)=N-NHAr} \xrightarrow{PbO_2} 2\ \text{(Ar)N-N(Ar)-N}\cdot\text{-C(Ar)=N}$$

Тетраазапентенилы образуются в результате следующей цепи превращений:

$$Ar_2N-NH_2 + HC(OEt)_3 \xrightarrow{Et_2O \cdot BF_3}$$

ортомуравьиный эфир

$$\longrightarrow Ar_2N-N=CH-NH-NAr_2 \xrightarrow[C_6H_6]{PbO_2} Ar_2N-N=CH-\dot{N}-NAr_2.$$

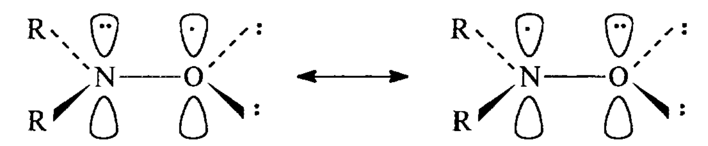
Все гидразильные радикалы и в твердом состоянии, и в растворе мономерны, стабильны по отношению к кислороду, но легко окисляются при взаимодействии с галогеновыми солями ртути, перкислотами и некоторыми другими окислителями.

14.3.3. НИТРОКСИЛЫ

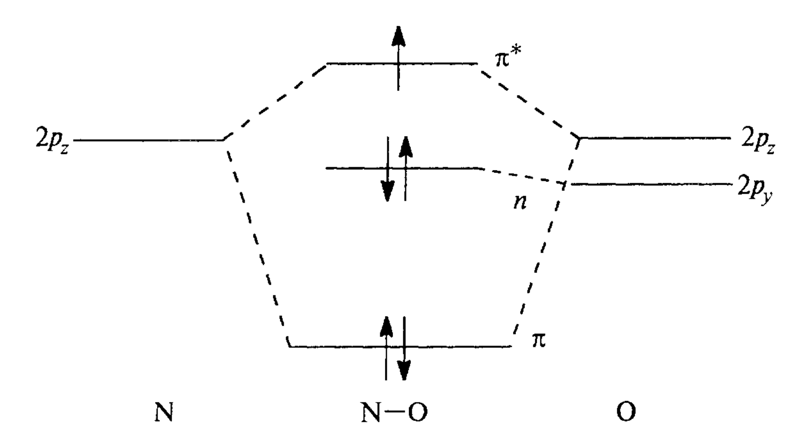
Нитроксилы имеют общую формулу $R_2N{-}O\bullet$, где неспаренный электрон делокализован между атомами азота и кислорода. Первым известным нитроксильным радикалом является так называемая соль Фреми $(KO_3S)_2N{-}O\bullet$, полученная еще в 1845 г.

Стабильность нитроксильных радикалов определяется главным образом собственной устойчивостью электронной конфигурации фрагмента $N{-}O\bullet$, а не стерическими или электронными эффектами групп, соединенных с азотом.

Основная причина высокой стабильности нитроксильных радикалов заключается в особой прочности трехэлектронной связи азот—кислород, которая в терминах теории резонанса может быть описана с помощью следующих граничных формул:



Энергия делокализации неспаренного электрона в $[(CH_3)_3C]_2N{-}O\bullet$, согласно расчетным данным, составляет 33 ккал/моль. Такой большой выигрыш в энергии следует рассматривать как количественную меру термодинамической устойчивости радикала. В диалкилнитроксилах нитроксильную группу можно рассматривать как изолированную. Нитроксильную группу, как и изоэлектронную ей карбонильную группу, можно описать тем же набором МО:



Неспаренный электрон находится на разрыхляющей π*-орбитали, образованной из $2p_z$-орбиталей атомов азота и кислорода. Длина связи N—O в нитроксилах мало зависит от строения

радикала и составляет 1,26–1,28 Å, т.е. имеет промежуточное значение между одинарной связью N–O в гидроксиламине и связью N=O в нитрозосоединениях. Большинство стабильных нитроксилов мономерны вплоть до −260 °C, но некоторые нитроксилы димеризуются в растворе при температуре ниже −80 °C в неполярных растворителях в диамагнитные димеры IX:

$$\text{(IX)}\quad R_2\overset{\oplus}{N}(\mu\text{-}O^{\ominus})_2\overset{\oplus}{N}R_2$$

Стабильность нитроксильных радикалов ограничивается только их способностью к диспропорционированию. Нитроксилы устойчивы, если группы, соединенные с азотом, не позволяют радикалам взаимодействовать между собой. Поэтому нитроксилы, где с азотом связаны первичные или вторичные алкильные группы, быстро диспропорционируют с образованием гидроксиламина и нитрона:

$$2RCH_2{-}\underset{}{N}(R'){-}O\cdot \longrightarrow RCH_2{-}N(R'){-}OH + RCH{=}\overset{\oplus}{N}(R){-}O^{\ominus}$$

нитрон

Однако ди-*трет*-алкилнитроксилы очень стабильны, и $t\text{-}Bu_2N{-}O\bullet$ устойчив по отношению к кислороду даже при 100 °C и может годами храниться без заметного изменения. Устойчивость ди-*трет*-алкилнитроксилов определяется в основном тем, что они не вступают в реакцию диспропорционирования. Пространственные препятствия, создаваемые алкильными группами при азоте, которые препятствуют их димеризации, играют менее важную роль. Такой вывод подтверждается высокой стабильностью ди(трифторметил)-нитроксила $(F_3C)_2N{-}O\cdot$, где радикальный фрагмент слабо экранирован. Ароматические нитроксилы менее стабильны, чем ди-*трет*-алкилнитроксилы. Причиной относительной нестабильности ароматических нитроксилов является делокализация неспаренного электрона по бензольному кольцу. Так, например, *трет*-бутилфенилнитроксил нестабилен и легко димеризуется по *пара*-положению бензольного кольца:

Димер далее разлагается на N-*трет*-бутиланилин и N-*трет*-бутил-*пара*-бензохинонимин-N-оксид. Аналогичное превращение претерпевает и дифенилнитроксид. Введение в *пара*-положение кольца *трет*-алкильной группы резко повышает стабильность нитроксильного радикала, и *трет*-бутил-(*пара*-*трет*-бутилфенил)нитроксил устойчив в кристаллическом состоянии в течение многих месяцев. Однако арил-*трет*-буталнитроксилы с первичной или вторичной алкильной группой в *пара*-положении легко диспропорционируют:

Перхлордифенилнитроксил, естественно, абсолютно стабилен в кристаллическом состоянии и в растворе и не окисляется при хранении на воздухе.

14.3.3.а. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ

Окисление гидроксиламинов. Гидроксиламины чрезвычайно легко окисляются под действием самых разнообразных реагентов до нитроксилов:

$$R_2N{-}OH \xrightarrow{[O]} R_2N{-}O\cdot$$

Для препаративного получения нитроксилов чаще всего используют такие окислители, как PbO_2, Ag_2O, MnO_2, H_2O_2, в некоторых случаях это превращение происходит уже при стоянии на воздухе растворов диалкилгидроксиламинов и диарилгидроксиламинов.

Общий метод синтеза диарилнитроксилов (Г. Виланд, 1914—1922) заключается в конденсации нитрозосоединений с арилмагнийгалогенидами с последующим одноэлектронным окислением диарилгидроксиламинов оксидом серебра в апротонной среде:

$$Ar^1N{=}O + Ar^2MgBr \longrightarrow Ar^1{-}\ddot{N}(Ar^2){-}OMgBr \xrightarrow{H_2O}$$

$$\longrightarrow Ar^1{-}\ddot{N}(Ar^2){-}OH \xrightarrow[\text{эфир; } 0\ldots\ -10\ ^\circ C]{Ag_2O} Ar^1{-}\ddot{N}(Ar^2){-}O\cdot$$

Весьма сходный метод синтеза нитроксилов основан на конденсации бисгидроксиламинов с альдегидами и окислении продукта конденсации:

$$R_2C(NH{-}OH){-}C(NH{-}OH)R_2 + RC(=O)H \longrightarrow \text{(1,3-дигидроксиимидазолидин)} \xrightarrow[\text{эфир}]{PbO_2} \text{(нитронилнитроксил)}$$

Циклические нитроксилы могут быть получены на основе циклических нитронов, например:

$$\text{(2,2-диметилпирролин-N-оксид)} \xrightarrow[2.\ O_2]{1.\ RMgX} \text{(5-R-2,2-диметилпирролин-N-оксид)} \xrightarrow[2.\ O_2]{1.\ RMgX} \text{(2,2-диметил-5,5-R}_2\text{-пирролидин-N-оксил)}$$

Аналогично нитронам реагируют с магнийорганическими соединениями N-окиси азотистых гетероциклов:

$$\text{(2-фенилхинолин-N-оксид)} \xrightarrow{PhMgX} \text{(1-OMgX-2,2-дифенил-1,2-дигидрохинолин)} \xrightarrow{O_2} \text{(2,2-дифенил-1,2-дигидрохинолин-1-оксил)}$$

Окисление вторичных аминов является, по-видимому, наиболее важным методом получения нитроксилов. Препаративное значение в этом процессе приобрели такие окислители, как пероксид водорода в водной среде или перкислоты (*мета*-хлорпербензойная и пербензойная) в апротонной среде. В предыдущем разделе уже было отмечено, что нитроксилы обладают высокой стабильностью в том случае, когда с азотом связаны две *трет*-алкильные группы. Поэтому метод применяется для окисления именно таких вторичных аминов:

$$RR'NH + H_2O_2 \xrightarrow[H_2O]{Na_2WO_4} [RR'NHOH] \longrightarrow RR'\ddot{N}-\dot{O}$$

R и R′ = *трет*-Alk

Восстановление нитро- и нитрозосоединений. Ди-*трет*-бутилнитроксил впервые был получен при восстановлении 2-нитро-2-метилпропана натрием:

$$2CH_3-C(CH_3)(NO_2)-CH_3 \xrightarrow[\text{эфир или ТГФ}]{Na} (CH_3)_3C-\ddot{N}(O\cdot)-C(CH_3)_3 .$$

Другие ди-*трет*-алкилнитроксилы могут быть получены восстановлением нитроалканов с третичной алкильной группой щелочным металлом или *трет*-бутилмагнийхлоридом.

В настоящее время известно большое число нитроксильных бирадикалов (и даже трирадикалов) (Э.Г. Розанцев); некоторые приведены ниже:

[Structures: 4,4′-bi(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl) $\cdot O-N$ … $N-O\cdot$ with CH_3 groups; 1,3-bis[$(CH_3)_3C-\ddot{N}(O\cdot)$-]benzene; $N{=}CH-CH{=}N$ linked bis(2,2,5,5-tetramethylpyrrolidin-1-oxyl) with CH_3 groups and $\ddot{N}-O\cdot$]

14.3.3.6. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НИТРОКСИЛОВ

Восстановление нитроксилов. Нитроксилы могут быть каталитически восстановлены, причем степень восстановления зависит от природы гетерогенного катализатора. На платиновом катализаторе Адамса нитроксилы восстанавливаются до гидроксиламинов, а на никеле Ренея — до аминов:

$$R_2N{-}OH \xleftarrow{Pt} R_2\ddot{N}{-}O\cdot + H_2 \xrightarrow{Ni} R_2NH + H_2O\ .$$

Многие восстановители, такие, как гидразин, фенилгидразин, алюмогидрид лития, аскорбиновая кислота, сероводород, восстанавливают нитроксилы до гидроксиламинов. Количественный анализ нитроксилов основывается на восстановлении их до солей гидроксиламина с помощью муравьиной кислоты:

$$2R_2\ddot{N}{-}O\cdot + 3HCOOH \longrightarrow 2R_2\overset{\oplus}{N}H{-}OH + 2HCOO^{\ominus} + CO_2\ .$$

При действии более сильных восстановителей — хлорида олова (II) в HCl или цинка и уксусной кислоты — нитроксилы восстанавливаются до аминов:

$$2R_2\ddot{N}{-}O\cdot + 3SnCl_2 + 8HCl \longrightarrow 2R_2\overset{\oplus}{N}H_2Cl^{\ominus} + 3SnCl_4 + 2H_2O\ .$$

Нитроксилы относятся к числу мягких одноэлектронных окислителей. Такие радикалы, как соль Фреми или ацил-*трет*-бутилнитроксилы, используют для препаративного получения хинонов при окислении фенолов (см. гл. 23, ч. 3):

$$\text{o-}CH_3C_6H_4OH + (KO_3S)_2\ddot{N}{-}O\cdot \xrightarrow[CH_3OH-H_2O]{CH_3COOK} \text{3-метил-1,2-бензохинон } (82\%) + HON(SO_3K)_2\ .$$

При окислении солью Фреми пространственно-затрудненных фенолов образуются ароксильные радикалы (гл. 23). Нитроксилы можно использовать в качестве одноэлектронного окислителя по

отношению к дигидроароматическим углеводородам. Так, например, 9,10-дигидроантрацен дегидрируется в бензольном растворе уже при 20 °C до антрацена:

$$\text{9,10-дигидроантрацен} + 2R_2\ddot{N}{-}O\cdot \xrightarrow[C_6H_6]{20\ ^\circ C} \text{антрацен} + 2R_2NOH\ .$$

Окисление нитроксилов. При отщеплении одного электрона нитроксилы образуют соли оксоаммония:

$$R_2\ddot{N}{-}O\cdot \xrightarrow{-\bar{e}} R_2\overset{\oplus}{N}{-}O\ .$$

Потенциал окисления нитроксилов достаточно высок, и для их окисления следует использовать такие сильные окислители, как хлор, бром и др.:

$$2\,(\text{2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил}) + Br_2 \xrightarrow[CCl_4]{-25\ ^\circ C} 2\,(\text{2,2,6,6-тетраметилпиперидин-}\overset{\oplus}{N}{=}O)\ Br^{\ominus}\quad (99\%)\ .$$

В качестве одноэлектронного окислителя нитроксилов удобно использовать трифенилметил-катион:

$$R_2\ddot{N}{-}O\cdot + Ph_3C^{\oplus}X^{\ominus} \longrightarrow R_2\overset{\oplus}{N}{=}O\ X^{\ominus} + Ph_3C\cdot\ ,$$

$$Ph_3C\cdot + O_2 \longrightarrow Ph_3C{-}O{-}O{-}CPh_3\ .$$

Взаимодействие нитроксилов со свободными радикалами. Способность нитроксилов взаимодействовать с активными свободными радикалами с образованием эфиров гидроксиламинов приводит к обрыву радикальных цепных процессов, что позволяет использовать нитроксилы в качестве надежных ингибиторов полимеризации и термоокислительной деструкции органических полимеров. Эфиры гидроксиламинов при взаимодействии с пероксильными радикалами, образующимися при окислении полимеров, вероятно, регенерируют исходный нитроксил, поэтому один стабильный радикал способен оборвать несколько кинетических цепей окисления.

Ряд нитроксилов взаимодействует со стабильными радикалами. Так, например, ди-*трет*-бутилнитроксил взаимодействует с ДФПГ по окислительно-восстановительному механизму:

$$t\text{-}Bu_2\ddot{N}{-}O\cdot + \text{ДФПГ} \longrightarrow t\text{-}Bu_2\overset{\oplus}{N}{=}O + \text{ДФПГ}^{\ominus}.$$

Однако пиперидиноксил не реагирует с трифенилметилом и ДФПГ, в то время как дифенилнитроксил присоединяет две частицы $(C_6H_5)_3\dot{C}$:

$$2Ph_2\ddot{N}{-}\dot{O} + 2Ph_3C\cdot \longrightarrow Ph_2\ddot{N}{-}O{-}C(Ph)_2{-}C_6H_4{-}CPh_3 + Ph_2\ddot{N}{-}OH.$$

Реакция оксида азота (II) с диарилнитроксилами приводит к смеси продуктов нитрозирования и нитрования в ароматическом кольце. При взаимодействии дифенилнитроксила с NO_2 образуется ди-(*пара*-нитрофенил)нитроксил.

Реакции нитроксилов без затрагивания радикального центра. Высокая устойчивость нитроксильной группы позволяет реализовать принципиально новый класс реакций радикалов, не затрагивающих неспаренного электрона и направленных исключительно по имеющейся в радикале функциональной группе. Впервые «нерадикальные реакции» радикалов были осуществлены с 2,2,6,6-тетраметил-4-оксопиперидин-1-оксилом (Э.Г. Розанцев):

$$\text{2,2,6,6-тетраметил-4-оксопиперидин-1-оксил} \xrightarrow[CH_3OH]{NaBH_4} \text{2,2,6,6-тетраметил-4-гидроксипиперидин-1-оксил (OH)}$$

$$\text{2,2,6,6-тетраметил-4-оксопиперидин-1-оксил} \xrightarrow{NH_2OH} \text{оксим (NOH)}$$

$$\text{2,2,6,6-тетраметил-4-оксопиперидин-1-оксил} \xrightarrow[2)\ NaBH_3CN,\ CH_3OH]{1)\ HOCH_2CH_2NH_2} \text{4-}(NHCH_2CH_2OH)\text{-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил}$$

Нерадикальные реакции характерны и для других бифункциональных нитроксилов, в особенности для шестичленных и пятичленных оксирадикалов и аминорадикалов. Наиболее доступный синтез парамагнитных сложных эфиров заключается в конденсации 2,2,6,6-тетраметил-4-гидроксипиперидин-1-оксила с ацилгалогенидами:

$$\text{(4-OH-2,2,6,6-(CH}_3)_4\text{-пиперидин-1-O}\cdot) + R{-}C(=O)Cl \xrightarrow[C_6H_6]{C_6H_5N} \text{(4-(O}{-}C(=O){-}R)\text{-2,2,6,6-(CH}_3)_4\text{-пиперидин-1-O}\cdot)$$

$$\text{(4-OTs-2,2,6,6-(CH}_3)_4\text{-пиперидин-1-O}\cdot) + Nu{:}^{\ominus} \longrightarrow \text{(4-Nu-2,2,6,6-(CH}_3)_4\text{-пиперидин-1-O}\cdot) + TsO^{\ominus}$$

В настоящее время известны многие другие примеры реакций нитроксилов, в которых сохраняется структура самого нитроксильного радикала. Открытие и исследование реакций, в которых сохраняется радикальный центр, позволили создать принципиально новый метод исследования, получивший название метода спиновых меток (см. 14.4.2). Он широко используется в современной молекулярной биологии и биохимии. Развитие метода спиновых ловушек, стимулированного исследованиями Х. Мак-Коннела, идет по двум направлениям. Одно из них связано с синтезом спин-меченных биомолекул — пептидов, белков, нуклеиновых кислот, сахаров и т.д. Второе направление заключается в синтезе парамагнитных аналогов и моделей биологически активных соединений, отличающихся от них только наличием радикального центра. Это дает уникальную возможность установить метаболизм биологически активных соединений,

14.3.3.в. АРОКСИЛЫ

Самостоятельный класс стабильных радикалов составляют ароксилы ArO•, где неспаренный электрон делокализован по *орто-* и *пара-*положениям ароматического кольца и атому кислорода. Ароксильные радикалы образуются в результате окисления пространственно-затрудненных фенолов. Получение ароксильных радикалов приведено в специальном разделе главы 23 (ч. 3), посвященной химии фенолов.

14.4. КОРОТКОЖИВУЩИЕ РАДИКАЛЫ

14.4.1. МЕТОДЫ ГЕНЕРАЦИИ НЕСТАБИЛЬНЫХ СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ

Методы генерации нестабильных радикалов можно подразделить на три категории. К первой категории относятся реакции, в которых радикалы образуются в результате непосредственного гомолитического расщепления ковалентной связи, например при термическом или фотохимическом разложении пероксидов или азосоединений:

$$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3 \xrightarrow{100\ ^\circ C} 2CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O\cdot \longrightarrow 2CH_3^{\cdot} + 2CO_2\ ,$$

$$R-N=N-R \xrightarrow{h\nu} 2R\cdot + N_2\ .$$

Ко второй категории следует отнести реакции гомолитического разложения, индуцированные другой активной частицей, например разложение пероксидов, индуцированное другим радикалом:

$$R\cdot + C_6H_5-\underset{O}{\underset{\|}{C}}-O-O-\underset{O}{\underset{\|}{C}}-C_6H_5 \longrightarrow C_6H_5-C\begin{matrix}\nearrow O \\ \searrow OR\end{matrix} + C_6H_5-C\begin{matrix}\nearrow O \\ \searrow O\cdot\end{matrix}$$

$$C_6H_5-C(=O)O\cdot \longrightarrow C_6H_5^{\cdot} + CO_2$$

Третий метод генерации свободных радикалов заключается в переносе электрона от иона металла к окислителю, роль которого обычно играет гидропероксид или другой родственный ему окислитель:

$$(CH_3)_3C-O-O-H + Fe^{2\oplus} \longrightarrow (CH_3)_3C-O\cdot + Fe^{3\oplus} + OH^{\ominus}.$$

Гораздо реже используют восстановление металлами в низких степенях окисления, например

$$Ph_3C^{\oplus} + V^{2\oplus} \longrightarrow Ph_3C\cdot + V^{3\oplus}.$$

Для генерации радикалов в результате гомолитического разрыва связи наиболее подходящими оказываются соединения с энергией связи 30—50 ккал/моль. Такие соединения разлагаются

на радикалы при нагревании до 100—150 °С и ниже. Этому условию в первую очередь удовлетворяют пероксиды и гидропероксиды, где энергия связи О—О составляет всего ≈40 ккал/моль, и распад на радикалы осуществляется уже при 80—100 °С:

$$(CH_3)_3C{-}O{-}O{-}C(CH_3)_3 \xrightarrow{80\ ^\circ C} 2(CH_3)_3C{-}O\cdot\ .$$

Период полураспада *трет*-бутилпероксида при 60 °С составляет 11 лет, при 100 °С — 200 ч, при 150 °С — около 1 ч, а при 180 °С — всего одну минуту; *трет*-бутоксильный радикал подвергается быстрому β-распаду с отщеплением метил-радикала, который либо захватывает атом водорода из субстрата, либо димеризуется в этан:

$$CH_3{-}\underset{CH_3}{\overset{CH_3}{\underset{|}{\overset{|}{C}}}}{-}O\cdot \longrightarrow CH_3\cdot + CH_3{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}CH_3\ .$$

Карбоксильные радикалы, образующиеся при гомолитической диссоциации диацилпероксидов при 60—100 °С, отщепляют CO_2 с образованием алкильных радикалов. Это, по-видимому, наиболее простой и доступный способ генерации алкил-радикалов в растворе.

Период полураспада бензоилпероксида при 90 °С составляет 2 ч, а при 100 °С — только 0,5 ч.

Те же самые реакции могут быть инициированы не только термически, но и фотохимически, где особенное значение приобрел метод импульсного фотолиза. В методе импульсного фотолиза источник радикалов подвергается действию мощной короткой вспышки УФ- или видимого света. При этом разлагается значительная часть исходного субстрата, в результате чего создается высокая концентрация радикалов, которые легко можно обнаружить различными физическими методами (ЭПР, оптическая спектроскопия и т.д.), но эти методы недостаточно чувствительны для обнаружения радикалов в низких концентрациях в опытах по фотолизу в стационарном режиме облучения. Обычный фотолиз как метод генерации радикалов используется в препаративной органической химии, тогда как импульсный фотолиз оказался наиболее ценным при выяснении структуры радикалов и изучении кинетики радикальных реакций.

Другим источником свободных алкильных радикалов являются азоалканы, для которых, в отличие от пероксидов (см. ниже), не характерны реакции индуцированного разложения. Способность азосоединений к радикальному распаду зависит от строения азо-

алкана и стабильности образующегося радикала. Если полученный радикал относительно стабилен, разложение азосоединений происходит при температуре ниже 100 °С, например разложение азобисизобутиронитрила:

$$CH_3-\underset{CN}{\overset{CH_3}{\underset{|}{\overset{|}{C}}}}-N=N-\underset{CN}{\overset{CH_3}{\underset{|}{\overset{|}{C}}}}-CH_3 \xrightarrow{80\ ^\circ C} 2(CH_3)_2\dot{C}CN + N_2\ .$$

Период полураспада азобисизобутиронитрила при 60, 80 и 100 °С составляет 17, 2 и 0,1 ч соответственно. С другой стороны, распад азометана на радикалы начинается только выше 400 °С, что, конечно, создает определенные трудности для генерации простых алкильных радикалов. Более предпочтительным для этой цели оказывается фотолиз азоалканов в индифферентной среде.

Описанное выше термическое разложение пероксидов и гидропероксидов является мономолекулярной реакцией, которой должна соответствовать кинетика первого порядка по субстрату.

В большинстве случаев разложение пероксидов протекает с более высокой скоростью и более сложной кинетикой. Такое поведение носит название *индуцированное разложение*. Оно наблюдается в тех случаях, когда, по крайней мере частично, разложение пероксида происходит в результате бимолекулярной реакции с участием радикалов, присутствующих в растворе. Так, например, индуцированное разложение этилпероксида может быть представлено следующим образом:

$$X\cdot + CH_3CH_2-O-O-CH_2CH_3 \longrightarrow HX + CH_3\dot{C}H-O-O-CH_2CH_3,$$

$$CH_3\dot{C}H-O-O-CH_2CH_3 \longrightarrow CH_3CHO + CH_3CH_2O\cdot\ .$$

Степень индуцированного разложения определяется реакционной способностью и концентрацией генерированных радикалов и чувствительностью субстрата к радикальной реакции. Атакующий радикал X может сам получаться из пероксида, но может происходить и из другого источника.

Таким образом, для индуцированного разложения по сравнению с мономолекулярным гемолизом имеют значение и структура исходного пероксида и микропримеси, и даже природа реакционной среды. При разложении диацил- и диалкилпероксидов в спирте частицей, участвующей в продолжении цепи, является алкильный радикал:

$$(CH_3)_3C{-}O{-}O{-}C(CH_3)_3 \xrightarrow{t^\circ} 2(CH_3)_3C{-}O\cdot ,$$

$$(CH_3)_3C{-}O\cdot + R_2CHOH \longrightarrow (CH_3)_3C{-}OH + R_2\dot{C}{-}OH ,$$

$$R_2\dot{C}{-}OH + (CH_3)_3C{-}O{-}O{-}C(CH_3)_3 \longrightarrow R_2C{=}O +$$

$$+ (CH_3)_3COH + (CH_3)_3C{-}O\cdot \text{ и т.д.}$$

Третий способ генерации нестабильных активных и реакционноспособных радикалов основан на переносе электрона в окислительно-восстановительных реакциях, катализируемых ионами переходных металлов. Присоединение или отщепление одного электрона от диамагнитного субстрата приводит к возникновению радикальных частиц. Многие органические радикальные реакции включают ключевую стадию одноэлектронного переноса, инициируемого ионами меди, железа, кобальта, марганца, ванадия, церия, титана и других переходных металлов. Характерной особенностью этих переходных металлов является наличие двух или более относительно стабильных степеней окисления, различающихся на один электрон (Cu^+, Cu^{2+}; Fe^{2+}, Fe^{3+}; Co^{2+}, Co^{3+}; Ce^{3+}, Ce^{4+} и т.д.).

Классическим примером генерации свободных радикалов в результате переноса одного электрона служит взаимодействие ионов железа с водным раствором пероксида водорода (Х. Фентон, 1894). Механизм этой реакции подробно изучен и может быть описан с помощью следующих уравнений:

$$Fe^{2+} + H_2O_2 \longrightarrow Fe^{3+} + HO^- + HO\cdot ,$$

$$Fe^{3+} + H_2O_2 \longrightarrow Fe^{2+} + HO_2^{\cdot} + HO^+ ,$$

$$Fe^{2+} + HO\cdot \longrightarrow Fe^{3+} + HO^- ,$$

$$Fe^{3+} + HOO\cdot \longrightarrow Fe^{2+} + H^+ + O_2^{\dot{-}} ,$$

$$Fe^{2+} + HOO\cdot \longrightarrow Fe^{3+} + HOO^- ,$$

$$H_2O_2 + HO\cdot \longrightarrow H_2O + HOO\cdot ,$$

$$H_2O_2 + O_2^{\dot{-}} \longrightarrow O_2 + HO^- + HO\cdot .$$

Гидроксильные радикалы далее могут реагировать со многими классами органических соединений (см. 14.5.5). Одноэлектронное восстановление органических гидропероксидов с помощью Fe(II),

Cu(I), Co(II), Ti(III) и других ионов переходных металлов приводит к образованию алкоксильных, а не гидроксильных радикалов:

$$(CH_3)_3C{-}O{-}OH + Fe(II) \longrightarrow (CH_3)_3C{-}O\cdot + OH^{\ominus} + Fe^{III};$$

$$(C_6H_5){-}\underset{CH_3}{\overset{CH_3}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}{-}O{-}OH + Ti(III) \longrightarrow C_6H_5{-}\underset{CH_3}{\overset{CH_3}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}{-}O\cdot + OH^{\ominus} + Ti^{IV}.$$

Аналогично происходит разложение пероксиэфиров, катализируемое солями меди (I):

$$C_6H_5{-}C({=}O){-}O{-}O{-}C(CH_3)_3 + Cu(I) \longrightarrow C_6H_5COO^{\ominus} + (CH_3)_3C{-}O\cdot + Cu(II).$$

Этот метод генерации алкоксильных радикалов используется для введения ацилоксигруппы в аллильное положение алкена, например:

$$\text{циклогексен} + C_6H_5C({=}O)OOC(CH_3)_3 \xrightarrow[80\ ^\circ C]{Cu_2Br_2} \text{3-}(C_6H_5C({=}O){-}O){-}\text{циклогексен} + (CH_3)_3C{-}OH.$$

Для этой реакции предполагается следующая последовательность превращений:

$$C_6H_5C({=}O)OOC(CH_3)_3 + Cu^{I} \longrightarrow C_6H_5C({=}O)O^{\ominus} + (CH_3)_3C{-}O + Cu^{II},$$

$$\text{циклогексен} + (CH_3)_3C{-}O\cdot \longrightarrow \text{циклогексенил}^{\cdot} + (CH_3)_3COH,$$

$$\text{циклогексенил}^{\cdot} + Cu^{II} \longrightarrow \text{циклогексенил}^{\oplus} + Cu^{I},$$

$$\text{циклогексенил}^{\oplus} + C_6H_5COO^{\ominus} \longrightarrow \text{циклогексенил}{-}O{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}C_6H_5.$$

Первоначально *трет*-бутокси-радикал отщепляет атом водорода из аллильного положения циклогексена с образованием аллильного радикала, который далее окисляется до карбокатиона ионом меди (II). Реакция завершается присоединением карбоксилат-иона к карбокатиону.

Наиболее подробно исследовано разложение диацилпероксидов, катализируемое солями меди. В первой стадии из диацилпероксида получается радикал, который затем окисляется до карбокатиона. Далее карбокатион стабилизируется в результате захвата нуклеофила, отщепления протона или перегруппировки:

$$(CH_3)C{-}CH_2{-}C({=}O){-}O{-}O{-}C({=}O){-}CH_2{-}C(CH_3)_3 + Cu^{I} \longrightarrow$$

$$\longrightarrow (CH_3)_3C{-}\dot{C}H_2 + (CH_3)_3CCH_2C({=}O)O^{\ominus} + CO_2 + Cu^{II},$$

$$(CH_3)_3C{-}\dot{C}H_2 + Cu^{II} \longrightarrow (CH_3)_3C{-}\overset{\oplus}{C}H_2 + Cu^{I},$$

$$(CH_3)_3C\overset{\oplus}{C}H_2 \longrightarrow (CH_3)_2\overset{\oplus}{C}{-}CH_2CH_3 \xrightarrow{-H} (CH_3)_2C{=}CHCH_3\,.$$

$$(CH_3)_2\overset{\oplus}{C}{-}CH_2CH_3 \xrightarrow{Nu:^{\ominus}} (CH_3)_2C(Nu){-}CH_2CH_3$$

В том случае, когда разложение диацилпероксидов, катализируемое солями меди, проводят в присутствии галогенид-, азид- или тиоцианат-иона, конечным продуктом, как правило, оказывается алкилгалогенид, алкилазид или алкилтиоцианат, и процесс носит название ***внутрисферного переноса лиганда***:

$$(RCOO)_2 + Cu^{I} \longrightarrow RCOO^{\ominus} + R\cdot + CO_2 + Cu^{II}$$

$$R\cdot + Cu^{II} + X^{\ominus} \longrightarrow RX + Cu^{I}\,.$$

Одноэлектронное окисление карбоксилат-иона ($RCOO^-$) в карбоновой кислоте приводит к образованию ацилоксирадикала ($RCOO\bullet$), который далее отщепляет CO_2 и дает алкильный радикал ($R\bullet$). Такое окисление карбоновых кислот реализуется под действием сильных одноэлектронных окислителей, таких, как ионы

Mn(III), Ce(IV) и Pb(III). Эти же ионы окисляют радикал R• до карбокатиона R^+ (окисление с переносом электрона), который затем претерпевает ряд хорошо известных дальнейших превращений. Состав продуктов реакции согласуется с механизмом, включающим образование карбокатиона.

Так, при окислении циклобутанкарбоновой кислоты тетраацетатом свинца получается практически такая же смесь ацетатов, что и при сольволизе тозилата циклобутанола:

$$\text{c-C}_4\text{H}_7\text{COOH} \xrightarrow[\text{AcOH}]{\text{Pb(OAc)}_4} \text{c-C}_4\text{H}_7\text{OAc} + \text{c-C}_3\text{H}_5\text{–CH}_2\text{OAc} + \text{CH}_2\text{=CHCH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$$

(52%) (44%) (4%)

$$\text{c-C}_4\text{H}_7\text{OTs} \xrightarrow{\text{AcOH}} \text{c-C}_4\text{H}_7\text{OAc} + \text{c-C}_3\text{H}_5\text{–CH}_2\text{OAc} + \text{CH}_2\text{=CHCH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$$

(47%) (48%) (5%)

Циклобутильные радикалы не перегруппировываются в отличие от карбокатиона, который подвергается перегруппировке Демьянова с сужением цикла.

Окислительное декарбоксилирование карбоновых кислот тетраацетатом свинца в присутствии галогенид-ионов приводит к алкилгалогениду (реакция Кочи, 1965):

$$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{COOH} \xrightarrow[\text{C}_6\text{H}_6,\ 80\ ^\circ\text{C}]{\text{Pb(OAc)}_4,\ \text{LiCl}} \underset{(71\%)}{\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{Cl}} + \text{CO}_2\ ,$$

$$(\text{CH}_3)_3\text{C–CH}_2\text{COOH} \xrightarrow[\text{C}_6\text{H}_6,\ 80\ ^\circ\text{C}]{\text{Pb(OAc)}_4,\ \text{LiBr}} \underset{(76\%)}{(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{Br}} + \text{CO}_2\ .$$

Для реакции Кочи был предложен цепной механизм без образования карбокатиона в качестве дискретной частицы:

$$\text{RCOO–}\overset{\text{Hal}}{\overset{|}{\text{Pb}^{\text{IV}}}}\text{–} \longrightarrow \text{R}\cdot + \text{CO}_2 + \overset{\text{Hal}}{\overset{|}{\text{Pb}^{\text{III}}}}\text{–}$$

$$\text{R}\cdot + \text{Hal–}\overset{|}{\text{Pb}^{\text{IV}}}\text{–} \longrightarrow \text{R–Hal} + \overset{|}{\text{Pb}^{\text{III}}}\text{–}$$

$$\overset{|}{\text{Pb}^{\text{III}}}\text{–} + \text{RCOO}^{\ominus} \longrightarrow \text{R}\cdot + \text{CO}_2 + \overset{|}{\text{Pb}^{\text{II}}}\text{–} \quad \text{и т.д.}$$

В первой стадии в результате внутримолекулярного окислительно-восстановительного процесса из карбоксилата Pb(IV) получаются алкил-радикал, CO_2 и частица Pb(III). Алкил-радикал далее отщепляет галоген из комплекса Pb(IV) с образованием в конечном итоге соли Pb(III) и нового алкил-радикала. В отсутствие галогенид-иона основными продуктами оказываются алкены и эфиры уксусной кислоты.

Реакция Кочи представляет собой один из наиболее важных в синтетическом отношении примеров окисления радикала с переносом лиганда, роль которого выполняет галогенид-ион. Отличительная особенность окисления с переносом лиганда состоит в том, что эта реакция происходит без перегруппировки алкильной группы.

Так, например, при окислении неопентил-радикала хлоридом меди (II) образуется только неопентилхлорид, тогда как в альтернативном процессе переноса электрона без переноса лиганда в реакции с ацетатом меди (II) получаются продукты перегруппировки:

$$(CH_3)_3C\dot{C}H_2 \xrightarrow{CuCl_2} (CH_3)_3CCH_2Cl$$

$$(CH_3)_3C\dot{C}H_2 \xrightarrow{Cu(OAc)_2} (CH_3)_3C\overset{\oplus}{C}H_2 \longrightarrow (CH_3)_2\overset{\oplus}{C}CH_2CH_3 \xrightarrow{OAc^{\ominus}}$$

$$\longrightarrow (CH_3)_2\underset{\displaystyle OAc}{\underset{|}{C}}CH_2CH_3 + (CH_3)_2C{=}CHCH_3 + CH_3CH_2CH{=}CHCH_3$$

Это означает, что в реакциях с переносом лиганда в переходном состоянии карбокатион не образуется в отличие от процессов с переносом электрона.

14.4.2. МЕТОДЫ ДЕТЕКТИРОВАНИЯ СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ

14.4.2.а. СПЕКТРЫ ЭПР

Обычно радикалы определяют с помощью спектроскопии электронного парамагнитного резонанса (ЭПР). Принципы спектроскопии ЭПР очень близки к принципам гораздо более известной спектроскопии ЯМР. Неспаренный электрон в радикале имеет свой спин и, подобно протону, обладает собственным магнитным моментом. При наложении магнитного поля электрон будет прецессировать вокруг вектора поля с точно определенной частотой

и, если ему сообщать энергию нужной частоты, претерпевать переходы между спиновыми состояниями. Концентрацию радикалов определяют сравнением площади кривой поглощения с площадью, полученной для образца с известной концентрацией радикалов. В качестве стандарта часто используют соль Фреми $(KSO_3)_2NO$.

Чтобы получить достаточно высокую стационарную концентрацию радикалов, используют генерирование радикалов в матрице при очень низких температурах, непосредственное генерирование в резонаторе спектрометра (фотохимически или электрохимически) или генерирование в проточных системах. Радикалы можно регистрировать в проточном методе не позднее, чем через 0,2 с после их образования. Предельно низкая концентрация радикалов около 10^{-8} М.

Спектры ЭПР характеризуются тремя параметрами: g-фактором, константами сверхтонкого расщепления и шириной линий. g-Фактор по смыслу аналогичен химическому сдвигу в ЯМР. Разность g-факторов для данного радикала и свободного электрона дает информацию о структуре радикала.

Сверхтонкое расщепление возникает в результате взаимодействия неспаренного электрона с соседним магнитным ядром (^{1}H, ^{13}C, ^{14}N, ^{17}O и т.д.). Этот параметр используется для установления геометрии изучаемого радикала. В метильном радикале взаимодействие неспаренного электрона с тремя магнитно-эквивалентными протонами приводит к появлению квартета с соотношением линий 1 : 3 : 3 : 1. ЭПР-спектр радикала с центром на азоте состоит из триплета 1 : 1 : 1. Неспаренный электрон способен взаимодействовать также и с β-протонами, что дает возможность выяснить конформацию радикала.

Константы расщепления при взаимодействии с ^{13}C гораздо больше по величине, если неспаренный электрон находится на *s*-орбитали, чем если он занимает *p*-орбиталь. Таким путем было установлено, что метильный радикал плоский (π-типа), а винильный и фенильный радикалы относятся к σ-типу.

14.4.2.6. СПИН-ЛОВУШКИ

Если радикалы нестабильны, то их стационарная концентрация в растворе настолько мала, что с помощью прямого снятия спектров ЭПР, даже в проточной системе, часто бывает очень трудно доказать их участие в качестве интермедиатов в реакциях органических соединений. В таких случаях можно использовать так называемые *спин-ловушки* (ловушки радикалов). Спин-ловушка обычно содержит двойную связь, по которой присоединяется

короткоживущий радикал, при этом образуется новый радикал, обладающий значительно большей стабильностью, чем исходный:

$$\underset{\text{нестабильный радикал}}{R\cdot} + \text{спин ловушка (СЛ)} \longrightarrow \underset{\text{стабильный радикал}}{(R\text{—СЛ})\cdot}$$

Обычно в качестве спин-ловушек используют нитрозосоединения (например, 2-метил-2-нитрозопропан; X) и нитроны (N-*трет*-бутил-α-фенилнитрон; XI), которые быстро реагируют с самыми различными короткоживущими радикалами, образуя относительно долгоживущие нитроксилы (см. 14.3.3):

$$R\cdot + \underset{(X)}{t\text{-BuN=O}} \longrightarrow (t\text{-Bu})(R)\ddot{N}\text{—O}\cdot$$

$$R\cdot + \underset{(XI)}{PhCH{=}\overset{\oplus}{N}(O^{\ominus})(Bu\text{-}t)} \longrightarrow (PhCH(R))(t\text{-Bu})\ddot{N}\text{—O}\cdot$$

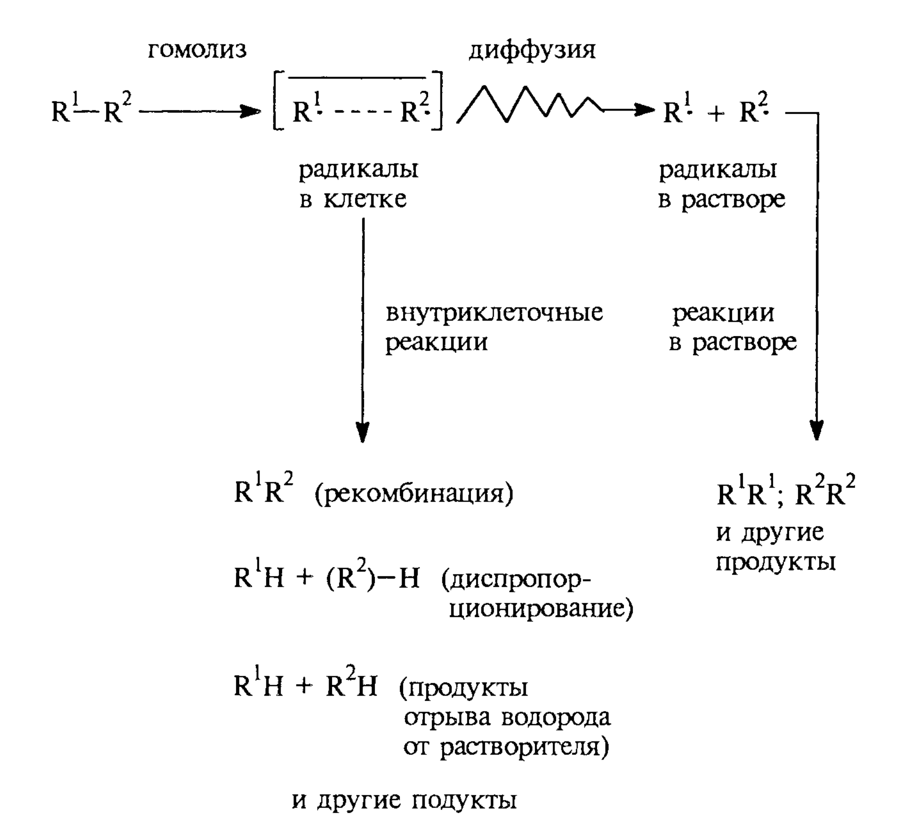
Анализируя спектр ЭПР образующихся нитроксильных радикалов, делают вывод о природе радикала R•.

14.4.2.в. МЕТОД ХПЯ. РАДИКАЛЬНЫЕ ПАРЫ

Если в ходе химической реакции, включающей радикальные интермедиаты, снимать спектр ЯМР, то можно установить присутствие короткоживущих радикалов. В обычной молекуле протоны распределены по спиновым состояниям (которых всего два) в соответствии с расщеплением Больцмана. Поскольку разница между этими состояниями очень мала, оба уровня заселены почти одинаково. Однако в продуктах некоторых радикальных реакций больцмановское распределение может быть существенно нарушено: избыточное число протонов занимает верхнее или нижнее спиновое состояние. Тогда магнитные ядра спонтанно испускают или поглощают излучение до тех пор, пока не вернутся в равновесное состояние. Поэтому в спектре ПМР-продукта, снятом в ходе возврата магнитных ядер к равновесному распределению, для некоторых линий будет наблюдаться резко повышенная интенсивность поглощения, а для других линий — отрицательные пики, т.е. испускание радиочастотного излучения.

Этот эффект называется *химической поляризацией ядер* (ХПЯ). Он проявляется исключительно для продуктов радикальных реакций. Реакции, идущие через катионы или анионы, а также согласованные реакции не дают поляризованных продуктов. Молекула продукта некоторое время после своего образования еще «помнит», что она произошла из радикалов.

По существующей теории эффект ХПЯ возникает благодаря образованию *радикальных пар*. Пусть молекула $R^1{-}R^2$ разлагается гомолитически в растворе, образуя пару радикалов внутри клетки из молекул растворителя. Радикалы $R^1\bullet$ и $R^2\bullet$ могут реагировать *внутри клетки* путем рекомбинации и (или) диспропорционирования, или они диффундируют из клетки в объем растворителя, где вступают в реакции с другими молекулами (например, с радикалами, вышедшими из соседней клетки):



Пунктирная линия между R^1 и R^2 для радикалов в клетке означает, что в клетке неспаренные электроны у $R^1\bullet$ и $R^2\bullet$ хотя и слабо, но все же взаимодействуют друг с другом. Радикалы в клет-

ке — это не два свободных радикала, а *радикальная пара,* которая при термическом инициировании реакции (например, при разложении пероксидов при нагревании) будет находиться в синглетном состоянии (с антипараллельными спинами), а при фотохимическом генерировании радикалов часто, хотя и не всегда, — в триплетном состоянии с параллельными спинами. Синглетные радикальные пары реагируют с образованием продуктов рекомбинации и диспропорционирования быстрее, чем триплетные, так как в триплетной форме перед образованием связи должна произойти *инверсия спина:*

$$\left[\overline{R^1\uparrow \qquad \downarrow R^2}\right]^S \xrightarrow{\text{быстро}} R^1-R^2,$$

$$\left[\overline{R^1\uparrow \qquad \uparrow R^2}\right]^T \not\longrightarrow R^1-R^2.$$

Пусть вначале радикальная пара образовалась в синглетном состоянии (индекс S). Постепенно во времени эта синглетная пара будет обнаруживать тенденцию к переходу в триплет (индекс T), и эта тенденция будет усиливаться или ослабляться за счет *местного магнитного поля,* являющегося суммой наложенного поля (B_0) и внутренних полей, возникающих благодаря орбитальным движениям электрона и соседним ядерным спинам. Спин-орбитальное взаимодействие электрона выражается величиной g-фактора радикала. Если $R^1\cdot$ и $R^2\cdot$ неодинаковы, то g-факторы для этих радикалов хоть немного, но отличаются друг от друга ($g_1 \neq g_2$), и скорость ($S \rightarrow T$)-перехода будет зависеть от разницы в величинах g-факторов двух радикалов. Влияние соседних магнитных ядер зависит от их констант сверхтонкого взаимодействия с электроном (a) и их спиновых квантовых чисел (m). Таким образом, скорость ($S \rightarrow T$)-перехода определяется суммой двух слагаемых:

$$(g_1 - g_2)B + (\Sigma a_1 m_1 - \Sigma a_2 m_2).$$

Первый член этой суммы показывает, что синглетная радикальная пара с течением времени тем быстрее принимает триплетный характер, чем больше различие между g-факторами. Второй член учитывает влияние на скорость перехода всех магнитных ядер радикалов $R^1\cdot$ и $R^2\cdot$.

Рассмотрим простейший случай, когда R^1=CH_3, а R^2 не содержит магнитных ядер (т.е. $\Sigma a_2 m_2 = 0$). Для некоторой доли радикальных пар R_1 находится в верхнем спиновом состоянии

($m_I = -1/2$). Для метила константа спин-спинового взаимодействия отрицательна ($a_1 < 0$), следовательно, второй член приведенной выше суммы положителен. Это означает, что скорость перехода к триплету будет замедляться, т.е. радикальные пары, в которых протоны находятся в верхнем спиновом состоянии, будут сохранять синглетный характер и легче реагировать с образованием продукта сдваивания. Поэтому последние будут образовываться с избыточной заселенностью протонов в верхнем состоянии. Равновесная заселенность спиновых состояний восстановится путем перехода протонов на низший уровень, что выражается появлением «отрицательных» пиков радиоэмиссии в спектрах ПМР. Именно такой спектр наблюдался для продукта сдваивания CH_3CCl_3, образующегося при разложении ацетилтрихлорацетилпероксида:

$$CH_3C(=O)-O-O-C(=O)CCl_3 \xrightarrow[CCl_4\ (+I_2)]{50\ °C} [CH_3^{\bullet} \cdots {}^{\bullet}CCl_3] \xrightarrow{\text{диффузия}} CH_3I + CCl_3I.$$

$$[CH_3^{\bullet} \cdots {}^{\bullet}CCl_3] \longrightarrow CH_3CCl_3 \text{ (эмиссионный спектр)}$$

Продукт реакции в растворе CH_3I имел нормальный спектр ПМР. Спектры ХПЯ широко используются при изучении разложения пероксидов, реакций металлорганических соединений, фотолиза, а также в изучении перегруппировок Стивенса, Виттига, Мейзенгеймера и др. (см. гл. 4 ч. 1).

14.5. ГОМОЛИТИЧЕСКОЕ АРОМАТИЧЕСКОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ

В этом разделе рассмотрим замещение в ароматических соединениях, в которых атакующей частицей служит радикал:

$$Ar{-}X + R\cdot \longrightarrow Ar{-}R + [X\cdot]\ .$$

В подавляющем большинстве случаев замещаемой группой является водород, т.е. X = H. Наибольшее синтетическое значение имеет реакция арилирования (R = Ar), которая используется для получения диарилов. В связи с этим мы рассмотрим ее более детально, тем более что именно для этой реакции имеется много количественных данных.

14.5.1. МЕХАНИЗМ ГОМОЛИТИЧЕСКОГО АРОМАТИЧЕСКОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

В настоящее время установлено, что при взаимодействии радикалов с ароматическими субстратами первоначально образуется радикал-аддукт (радикальный σ-комплекс), аналогичный по геометрии катонному σ-комплексу в S_E-реакциях (гл. 13) или анионному σ-комплексу в S_NAr-реакциях (гл. 15) ароматических соединений:

H R H
+ R· медленно быстро продукты

радикальный
σ-комплекс
(XII)

Комплексы типа (XII) выделить не удается, но их образование подтверждается методом ХПЯ, а также характером продуктов, образующихся из этих аддуктов. Например, при фенилировании первоначально образующиеся фенилциклогексадиенильные радикалы (XIII) могут реагировать далее по трем направлениям: (1) диспропорционировать до бифенила и дигидробифенила, (2) димеризоваться с образованием тетрагидрокватерфенила, (3) окисляться до бифенила:

Ph H
2
(XIII)

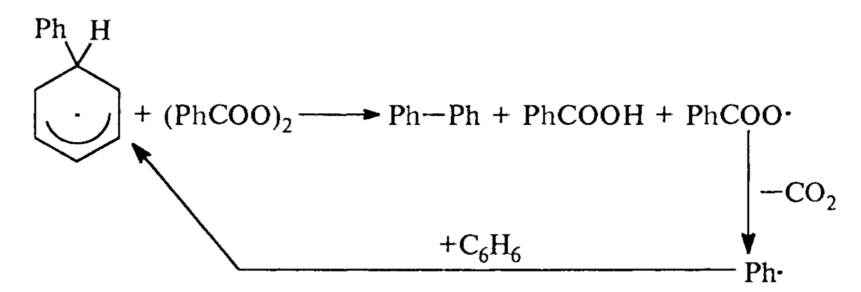
(1) → Ph, H, H, H + Ph—Ph

(2) → Ph, H, H, H, H, Ph

Ph H + R· (3) → Ph–Ph + RH

Ph H −e⁻ (4) → Ph–Ph + $H^{\oplus}$

При фенилировании источником фенильных радикалов обычно служит дибензоилпероксид $(PhCOO)_2$, разложение которого первоначально дает бензоилоксирадикалы PhCOO•, разлагающиеся далее до фенильных радикалов. В этом случае пероксид является также окислителем фенилциклогексадиенильных радикалов, что увеличивает конечный выход бифенила:



Другим эффективным методом арилирования является реакция Гомберга, которая осуществляется при добавлении NaOH к быстро перемешиваемой смеси водного раствора соли диазония и ароматического субстрата. Однако этот метод менее удобен и надежен, чем разложение диароилпероксидов. В новейшей модификации реакцию Гомберга проводят диазотированием ароматического амина амилнитритом в апротонной среде, т.е. в однофазной системе. Один из предполагаемых механизмов реакции Гомберга в апротонной среде приведен ниже:

$$PhNH_2 + C_5H_{11}ONO \longrightarrow Ph{-}NH{-}N{=}O + C_5H_{11}OH\ ,$$

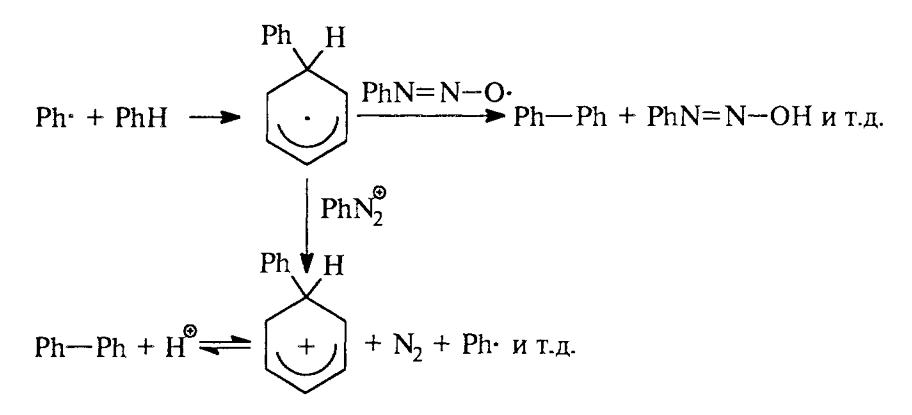
$$PhNH{-}N{=}O \rightleftharpoons PhN{=}N{-}OH\ ,$$

$$PhN{=}N{-}OH \rightleftharpoons Ph\overset{\oplus}{N}{\equiv}N + OH^{\ominus},$$

$$PhN{=}N{-}OH + OH^{\ominus} \rightleftharpoons PhN{=}N{-}O^{\ominus} + H_2O\ ,$$

$$Ph\overset{\oplus}{N}{\equiv}N + PhN{=}N{-}O^{\ominus} \longrightarrow (PhN{=}N)_2O\ ,$$

$$(PhN{=}N)_2O \longrightarrow Ph\cdot + N_2 + PhN{=}N{-}O\cdot\ ,$$



Аналогичный механизм реализуется и в двухфазных протонных средах в присутствии NaOH.

14.5.2. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ИЗОМЕРОВ В РЕАКЦИЯХ АРИЛИРОВАНИЯ

Фенилирование замещенных бензолов имеет запоминающуюся особенность. Оказывается, что *все* заместители в кольце независимо от их полярности, во-первых, слегка ускоряют реакцию (по сравнению со скоростью фенилирования незамещенного бензола) и, во-вторых, направляют замещение преимущественно в *орто-* и *пара-*положения, если только нет стерических препятствий, как в случае *трет-*бутилбензола (табл. 14.3).

Таблица 14.3

Относительные скорости, соотношение изомеров и факторы парциальных скоростей для реакции PhX + $(PhCOO)_2$ при 80 °C

PhX	Относительная скорость (бензол-1)	Распределение изомеров, %			Факторы парциальных скоростей		
		орто-	*мета-*	*пара-*	f_o	$f_м$	$f_п$
$PhNO_2$	2,94	62	10	28	5,50	0,86	4,90
PhI	–*	51	32	17	2,80	1,70	1,80
PhPr	–*	50	33	17	2,60	1,75	1,80
PhCl	2,20	59	25	16	3,90	1,65	2,12
PhF	–*	53	30	17	2,20	1,25	1,35
$PhCH_3$	2,58	61	16	23	4,70	1,24	3,55
$PhC(CH_3)_3$	1,09	22	50	28	0,70	1,64	1,81
PhPh	2,94	48	23	29	2,10	1,00	2,50
$PhOCH_3$	2,71	56	27	17	2,94	1,42	1,85
Пиридин	–*	58 (α)	27 (β)	15 (γ)	1,94	0,86	1,01

* В реакции Гомберга с PhN=N–OH.

На основании большого количества экспериментальных данных можно достаточно надежно утверждать, что как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители направляют атаку в *орто-* и *пара*-положения. Однако предпочтительность *орто-, пара*-атаки в данном случае выражена гораздо слабее, чем в случае электрофильного ароматического замещения (см. гл. 13). Это связано с тем, что и электронодонорные и электроноакцепторные заместители могут делокализовать неспаренный электрон, если атака радикалом направляется в *орто-* или *пара*-положение:

донорный заместитель　　　　акцепторный заместитель

В табл. 14.3 приведены *факторы парциальных* скоростей (см. гл. 13) для фенилирования ароматических субстратов. Из приведенных примеров видно, что фактор скоростей атаки по *орто*-положению f_0 неизменно выше, чем f_n, за исключением тех случаев, когда велики стерические препятствия. Еще более неожидан тот факт, что в большинстве случаев $f_м$ также больше единицы. Этот вопрос пока неясен.

14.5.3. РОЛЬ ПОЛЯРНЫХ ФАКТОРОВ

Интересные результаты получены при изучении арилирующих свойств *пара*-замещенных фенильных радикалов. В табл. 14.4 приведены результаты арилирования бензотрихлорида при 80 °С фенильными, *пара*-хлорфенильными и *пара*-нитрофенильными

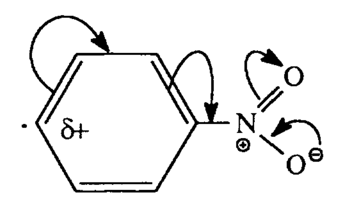
Таблица 14.4

Результаты арилирования бензотрихлорида $C_6H_5CCl_3$ свободными радикалами типа RC_6H_4•

Радикал	Выход изомеров, %		
	орто-	*мета-*	*пара-*
C_6H_5	0	60	40
n-ClC_6H_4	0	83	17
n-$O_2NC_6H_4$	0	100	0

свободными радикалами. Бензотрихлорид избран в качестве модельного соединения, содержащего ориентант II рода, с пространственно заблокированными *орто*-положениями (следовательно, конкурируют только *мета*- и *пара*-замещения).

Легко видеть, в случае хлорфенильного и особенно нитрофенильного радикала процент *мета*-замещенных производных повышается по сравнению со случаем незамещенного фенилрадикала. Иными словами, хлорфенильный и нитрофенильный радикалы проявляют определенные электрофильные свойства в связи с наличием в *пара*-положении не только неспаренного электрона, но и наведенного частичного положительного заряда, например:



Роль полярных факторов в реакциях радикального замещения наглядно видна и из результатов арилирования нитробензола и галогенбензолов при 80 °С.

Как видно из табл. 14.5, при переходе от фенил-радикала к хлорфенил- и нитрофенил-радикалам соотношение изомерных продуктов арилирования изменяется и приближается к такому, которое характерно для реакций электрофильного замещения.

Таблица 14.5

Результаты арилирования нитробензола и галоидбензолов

Арилируемое соединение	Радикал	Выход изомеров, %		
		орто-	*мета-*	*пара-*
$C_6H_5NO_2$	$C_6H_5\cdot$	62,5	9,8	27,7
$C_6H_5NO_2$	*п*-$ClC_6H_4\cdot$	59,0	13,8	27,2
$C_6H_5NO_2$	*п*-$BrC_6H_4\cdot$	57,7	13,2	29,1
C_6H_5Cl	$C_6H_5\cdot$	50,1	31,6	18,3
C_6H_5Cl	*п*-$O_2NC_6H_4\cdot$	59,6	24,2	16,2
C_6H_5Br	$C_6H_5\cdot$	49,3	33,3	17,4
C_6H_5Br	*п*-$O_2NC_6H_4\cdot$	60,5	25,1	14,4
$C_6H_5NO_2$	$C_6F_5\cdot$	20,8	53,4	25,8

14.5.4. ВЛИЯНИЕ ДОБАВОК ОКИСЛИТЕЛЕЙ НА ВЫХОД БИАРИЛОВ

Выход биарилов при фенилировании дибензолпероксидом можно резко поднять, если проводить реакцию в присутствии кислорода или бензоата меди (II) (табл. 14.6).

Таблица 14.6

Влияние добавок на выход бифенила при разложении $(PhCOO)_2$ в бензольном растворе

Добавка	Выход, %
нет	40
мета-Динитробензол	85
$(PhCOO)_2Cu$	88
$(PhCOO)_3Fe$	90

Влияние кислорода состоит в том, что он отрывает водород:

$$\text{[Ph, H-циклогексадиенил}^{\bullet}] + O_2 \longrightarrow \text{Ph—Ph} + HOO^{\bullet}\ .$$

Благодаря этому уменьшается расход пероксида бензоила, который в отсутствие кислорода участвовал бы в отрыве водорода (см. 14.5.1).

Соли меди (II) действуют следующим образом:

$$\text{[Ph, H-циклогексадиенил}^{\bullet}] + Cu^{2\oplus} \longrightarrow \text{[Ph, H-циклогексадиенил}^{+}] + Cu^{\oplus}$$

$$\text{[Ph, H-циклогексадиенил}^{+}] \longrightarrow \text{Ph—Ph} + H^{\oplus}$$

$$Cu^{\oplus} + (PhCOO)_2 \longrightarrow PhCOOCu^{II} + PhCOO^{\bullet}$$

14.5.5. АЛКИЛИРОВАНИЕ

Гомолитическое алкилирование ароматических соединений ряда бензола в синтетическом отношении гораздо менее важная реакция, чем арилирование. Метильные радикалы более нуклеофильны, чем фенильные, поэтому соотношение *мета/пара* для метилирования замещенных бензолов, содержащих электронодонорные заместители, больше, чем для фенилирования. Обратное справедливо для соединений с акцепторными заместителями.

Интересно, что замещенные бензолы обычно не реагируют с относительно стабильными бензильными радикалами, но полициклические соединения в эту реакцию вступают, например антрацен бензилируется бензильными радикалами в положение 9 (10).

Определенную практическую ценность имеют реакции гомолитического алкилирования гетероароматических соединений, таких, как пиридин, хинолин, изохинолин, акридин, хиноксалин, пиримидин, тиазол и имидазол. Для увеличения выхода алкилированных гетероциклов реакцию необходимо проводить обязательно в присутствии кислоты, когда гетероциклы реагируют в протонированной по азоту форме. В таких условиях выходы продуктов алкилирования высоки, и реакция происходит исключительно по α- и γ-положениям по отношению к протонированному азоту:

$$\text{C}_5\text{H}_5\text{N} \xrightarrow[S_2O_8^{2-}/Ag^+/H^+]{RCOOH} \text{2-R-C}_5\text{H}_4\text{N} + \text{4-R-C}_5\text{H}_4\text{N}$$

Алкильные радикалы в этих реакциях обычно генерируют путем катализируемого солями серебра (I) окисления соответствующих карбоновых кислот пероксидисульфатом:

$$S_2O_8^{2\ominus} + 2Ag^{\oplus} \longrightarrow 2Ag^{2\oplus} + 2SO_4^{2\ominus},$$

$$Ag^{2\oplus} + RCOOH \longrightarrow R\cdot + CO_2 + Ag^{\oplus}.$$

Далее происходит алкилирование протонированного субстрата алкильным радикалом по местам наименьшей электронной плотности (α- и γ-):

Роль окислителя на последней стадии играет также система $S_2O_8^{2-}/Ag^+$.

С помощью этого метода можно получать алкилированные гетероциклы, труднодоступные иными путями. Более того, можно ввести бензильную и *трет*-бутильную группы, которые обычными методами гомолитического алкилирования не удается ввести. Замещение происходит без перегруппировок даже в случае реакции с неопентильными радикалами.

14.5.6. ГИДРОКСИЛИРОВАНИЕ

Радикальное гидроксилирование в синтезе практически не применяется, но имеет большое биологическое значение. Чужеродные ароматические соединения при введении в организм животного обезвреживаются путем гидроксилирования. Например, бензойная кислота превращается в смесь *орто-*, *мета-* и *пара*-гидроксибензойных кислот. Образование всех трех изомеров свидетельствует о радикальном характере реакции.

В лаборатории гидроксильные радикалы генерируют по реакции Фентона из перекиси водорода и $FeSO_4$:

$$Fe^{2\oplus} + H_2O_2 \longrightarrow Fe^{3\oplus} + OH^{\ominus} + HO\cdot .$$

Эти радикалы присоединяются к бензолу, образуя гидроксициклогексадиенильные радикалы (XIV), которые димеризуются, образуя после дегидратации дифенил:

Радикалы (XIV) могут также окисляться, и этот путь становится главным в присутствии добавок солей меди (II), железа (III) или кислорода:

Гидроксильный радикал имеет электрофильный характер, т.е. с анизолом реагирует быстрее, чем с нитробензолом, и в то же время выход *мета*-продукта при переходе от анизола к нитробензолу возрастает (табл. 14.7).

Таблица 14.7

Гидроксилирование ароматических соединений

PhX	Относительная скорость (бензол-1)	Распределение изомеров, %		
		орто-	*мета-*	*пара-*
PhOMe	6,35	85	4	11
$PhCH_3$	—	55	15	30
PhF	—	37	18	45
PhCl	0,55	42	29	29
$PhNO_2$	0,14	24	36	40

14.6. РЕАКЦИИ РАДИКАЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ

Различные радикалы очень легко вступают в реакцию присоединения к кратным связям C=C, C≡C, C=O, N=O и др. Эти реакции идут в более мягких условиях, чем присоединение радикалов к ароматическим молекулам.

Радикал R•, который может быть частицей с радикальным центром на атоме углерода, гетероатоме или просто атомом (Cl, Br), на первой стадии присоединяется к кратной связи с образованием нового радикала (радикал-аддукта):

$$R\cdot + CHX{=}CHY \longrightarrow \underset{\text{радикал-аддукт}}{RCHX{-}\dot{C}HY}\,.$$

Дальнейшая судьба первоначального радикал-аддукта зависит от многих факторов, как внешних (условия проведения реакции), так и внутренних (строение радикал-аддукта). К наиболее распространенным реакциям радикал-аддукта относятся процессы *фрагментации, переноса, теломеризации* и *рекомбинации.*

Реакции фрагментации приводят к образованию не продукта присоединения, а продукта замещения:

$$RCHX{-}\dot{C}HY \longrightarrow X\cdot + RCH{=}CHY \quad \text{(фрагментация)}.$$

Обычно такие реакции идут легко, если радикал-аддукт содержит атом галогена или другую группу X, характеризующуюся слабой связью C–X, т.е. низкой энергией диссоциации этой связи. Реакции фрагментации представляют определенный синтетический интерес, однако в этих случаях фрагментирующиеся радикалы получают не путем присоединения к кратным связям, а другими способами: электролизом, фотолизом или термическим воздействием.

Ниже приведены некоторые важные примеры.

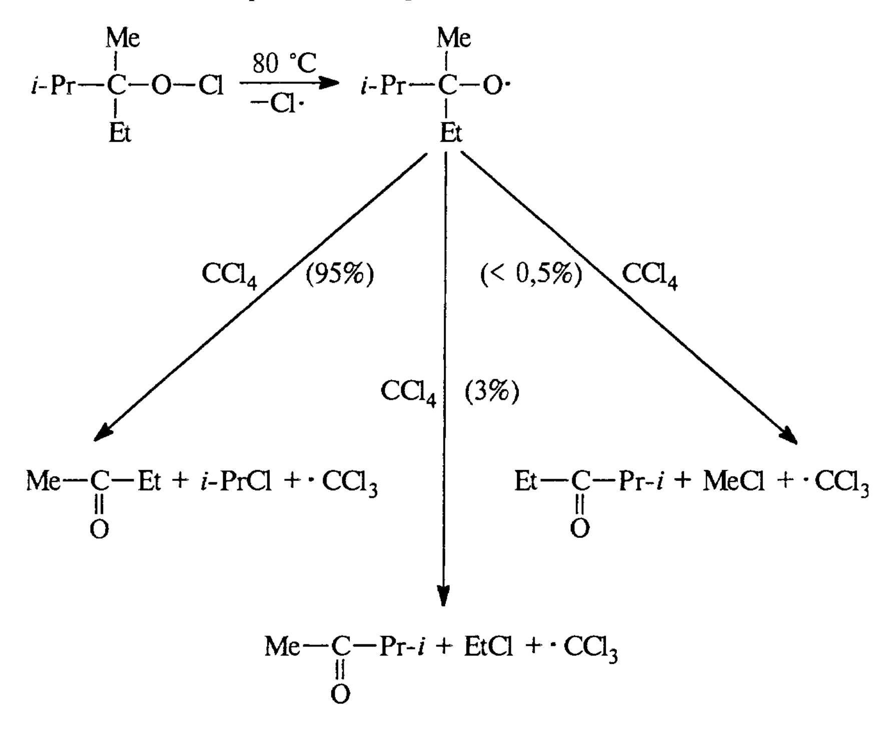
Реакция Кольбе

$$R{-}COO^{\ominus} \xrightarrow[-\bar{e}]{\text{электролиз}} R{-}COO\cdot \xrightarrow[\text{быстро}]{\text{фрагментация}} R\cdot + CO_2$$

$$R\cdot \longrightarrow R{-}R$$

(время жизни ацилоксильных радикалов RCOO• составляет ~10^{-9}–10^{-10} с).

Разложение трет-алкоксирадикалов



Деструкция альдегидов

$$R{-}C(=O){-}H \xrightarrow[-CHCl_3]{\cdot CCl_3} R{-}\dot{C}{=}O$$

$$R{-}\dot{C}{=}O \xrightarrow{\text{фрагментация}} R\cdot + CO$$

$$R{-}\dot{C}{=}O \xrightarrow{CCl_4} R{-}C(=O){-}Cl + \cdot CCl_3$$

Фрагментироваться может также и первоначально присоединившийся радикал, т.е. присоединение R• к краткой связи может быть обратимым. Эту реакцию используют для (*цис* → *транс*)-изомеризации алкенов:

$$I_2 \longrightarrow 2I\cdot$$

$$\underset{\textit{цис}\text{-стильбен}}{PhHC{=}CHPh} + I\cdot \rightleftharpoons PhHIC{-}\dot{C}HPh \xrightarrow[\text{вращение}]{\text{свободное}}$$

$$\rightleftharpoons PhHIC{-}\dot{C}HPh \rightleftharpoons \underset{\textit{транс}\text{-стильбен}}{PhHC{=}CHPh} + I\cdot .$$

Реакция *переноса* радикала происходит с участием агентов-переносчиков RZ, в качестве которых может выступать множество различных органических молекул:

$$RCHX{-}\dot{C}HY + RZ \longrightarrow RCHX{-}CHYZ + R\cdot .$$

Если при этом молекула RZ служит также первоначальным источником радикалов, то образуется 1 : 1-аддукт алкена и реагента-переносчика. Например:

$$CCl_3Br \longrightarrow CCl_3 + Br\cdot \quad \text{(инициирование)},$$

$$\dot{C}Cl_3 + RCH{=}CH_2 \longrightarrow R\dot{C}HCH_2CCl_3 ,$$

$$R\dot{C}HCH_2CCl_3 + CCl_3Br \longrightarrow RCHBrCH_2CCl_3 + \dot{C}Cl_3 .$$

Если радикальный аддукт присоединяется снова к алкену и эта схема будет повторяться, то наблюдается *теломеризация,* продукты которой представляют собой смесь *теломеров* $R(CHXCHY)_nZ$, где n обычно колеблется от 2 до 10:

$$RCHX{-}\dot{C}HY + CHX{=}CHY \longrightarrow RCHX{-}CHY{-}CHX{-}\dot{C}HY \longrightarrow \ldots$$

$$\ldots \xrightarrow{RZ} R(CHXCHY)_nZ .$$

Особенно легко вступают в теломеризацию фторированные алкены, например тетрафторэтилен:

$$R(CF_2CF_2)^{\bullet}_{n-1} + CF_2{-}CF_2 \longrightarrow R(CF_2CF_2)^{\bullet}_{n} ,$$

$$R(CF_2CF_2)^{\bullet}_{n} + RZ \longrightarrow R(CF_2CF_2)_n Z + R\cdot .$$

В предельном случае происходит полимеризация (с образованием продуктов, в которых $n = 10^3{-}10^4$); ей способствует высокая концентрация алкена.

Рекомбинация — это реакция между двумя радикалами, приводящая к обрыву цепи:

$$RCHX{-}\dot{C}HY + R\cdot \longrightarrow RCHX{-}CHYR .$$

Однако продукты этой реакции обычно образуются в очень небольших количествах.

14.6.1. СКОРОСТИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ РАДИКАЛОВ К АЛКЕНАМ

Атомы (H, Cl и др.) обычно присоединяются гораздо легче многоатомных радикалов, поскольку у них отсутствуют колебательные или вращательные степени свободы, которые в ходе реакции должны «замораживаться», что должно приводить к энтропийным потерям. Алкильные радикалы $CH_3\bullet$ и $C_2H_5\bullet$ присоединяются к этилену на два порядка медленнее, чем трифторметильные ($CF_3\bullet$), поэтому алкильные радикалы называют «медленными», а трифторметильные — «быстрыми» радикалами. Причина состоит в том, что радикал $CF_3\bullet$ электрофилен, так как имеет электроотрицательные заместители. Общее правило состоит в том, что с увеличением электрофильности радикала скорость его присоединения к простым алкенам возрастает.

Однако если CF_3-радикалы присоединяются к этилену легче, чем CH_3-радикалы, то в случае электронодефицитного алкена — тетрафторэтилена, наоборот, $CH_3\bullet$ присоединяется легче, чем $CF_3\bullet$. Это указывает на важную роль полярных эффектов.

14.6.2. НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫЕ РЕАКЦИИ РАДИКАЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ

Для образования новой связи углерод–углерод используют радикалы с радикальным центром на атоме углерода. Обычно механизм этой реакции цепной, приводящий к 1 : 1-аддукту:

$$RZ + In\cdot \longrightarrow R\cdot + InZ \qquad \text{(инициирование)}$$

$$R\cdot + \gt C{=}C\lt \longrightarrow R{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}\cdot \qquad \text{(рост цепи)}$$

$$R{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}\cdot + RZ \longrightarrow R{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}{-}Z + R\cdot$$

$$R\cdot + R\cdot \longrightarrow R{-}R \qquad \text{(обрыв цепи)}$$

В качестве инициаторов чаще всего используют пероксиды, азосоединения и УФ-свет. Побочным процессом является теломеризация. Особенно полезны для получения 1:1-аддуктов с алкенами полигалогеналканы: CCl_4, CCl_3Br и др. Следует использовать полигалогеналканы, содержащие не менее трех атомов галогена. Легкость переноса галогена для смешанных полигалогеналканов уменьшается в ряду: $CX_3I > CX_3Br > CX_3Cl$:

$$\text{норборнен} + CCl_3Br \xrightarrow{h\nu} \text{2-бром-3-(трихлорметил)норборнан } (CCl_3,\ Br)$$

$$RCH{-}CH_2 + CFCL_2Br \xrightarrow{h\nu} RCHBr{-}CH_2CFCl_2\ ,$$

$$CF_3CF{=}CF_2 + CF_3I \xrightarrow{h\nu} CF_3CFICF_2CF_3 \quad (94\%).$$

По аналогичной схеме к алкенам присоединяются также альдегиды и спирты, например:

$$CH_3CH_2CH_2C\overset{O}{\underset{H}{\lt}} + CH_2{=}CH(CH_2)_2COCH_3 \xrightarrow{\text{пероксид}}$$

$$\longrightarrow CH_3CH_2CH_2\underset{\underset{O}{\|}}{C}CH_2{-}CH_2(CH_2)_2COCH_3 \quad (70\%),$$

$$C_2H_5OH + \textit{н-}C_3F_7CF{=}CF_2 \xrightarrow{\text{пероксид}} \textit{н-}C_3F_7CHF{-}CF_2\underset{\underset{OH}{|}}{C}HCH_3\ .$$

Реакция присоединения оказалась особенно полезной для алкилирования насыщенных гетероциклов с использованием алкенов-1. При действии *трет*-бутокси-радикалов, образующихся из ди-*трет*-бутилпероксида сначала происходит отрыв водорода от

атома углерода, соседнего с гетероатомом. Таким образом, алкилирование обычно происходит в α-положение:

$$t\text{-Bu—O—O—Bu-}t \longrightarrow 2t\text{-Bu—O}\cdot \;;$$

$$\text{пиперидин (NH, 2-H)} + t\text{-BuO}\cdot \longrightarrow \text{2-пиперидил}\cdot + t\text{-BuOH}$$

пиперидин

$$\text{2-пиперидил}\cdot + C_6H_{13}CH{=}CH_2 \longrightarrow \text{2-}(CH_2{-}\dot{C}HC_6H_{13})\text{пиперидин} \xrightarrow{t\text{-BuOH}}$$

$$\longrightarrow \text{2-}((CH_2)_7CH_3)\text{пиперидин} + t\text{-BuOH}\cdot$$

К алкинам присоединение углерод-центрированных радикалов идет не так легко, как к алкенам. При этом образуется примерно равная смесь *цис*- и *транс*-аддуктов. Поскольку эти аддукты содержат двойные связи, может наблюдаться повторное присоединение, например:

$$PhC{\equiv}CH + CH_3CHO \xrightarrow{h\nu} CH_3COCH{=}CHPh \xrightarrow[h\nu]{CH_3CHO}$$

$$\longrightarrow CH_3COCH(Ph)CH_2COCH_3 + PhCH_2CH(COCH_3)_2 \,.$$

Механизм присоединения гетерорадикалов к непредельным соединениям в целом такой же, как и для углерод-центрированных радикалов, т.е. процесс представляет собой цепную реакцию, инициируемую и обрываемую так же, как и для алкильных радикалов. Отличие состоит в том, что для гетерорадикалов стадия присоединения очень часто является обратимой.

Присоединение HBr к пропену, инициируемое УФ-светом или пероксидами, происходит против правила Марковникова (гл. 5, ч. 1):

$$H{-}Br \xrightarrow{\text{пероксид}} Br\cdot\,,$$

$$CH_3CH{=}CH_2 + Br\cdot \longrightarrow CH_3\dot{C}H{-}CH_2Br\,,$$

$$CH_3\dot{C}H{-}CH_2Br + HBr \longrightarrow CH_3CH_2CH_2Br + Br\cdot \;\text{ и т.д.}$$

В этой реакции активной частицей является атом брома. Правильное объяснение механизма этой реакции (см. гл. 5) явилось краеугольным камнем в развитии радикальной химии.

Стадия присоединения атома Br имеет $\Delta H = -11$ ккал/моль, а стадия реакции радикал-аддукта с HBr – $\Delta H = -7$ ккал/моль. Обе стадии экзотермичны, и эта реакция протекает быстро. Для присоединения HCl первая стадия тоже экзотермична ($\Delta H = -22$ ккал/моль), но стадия переноса эндотермична ($\Delta H = +8$ ккал/моль), для присоединения HI, наоборот, стадия присоединения эндотермична ($\Delta H = 7$ ккал/моль), а стадия переноса экзотермична ($\Delta H = -24$ ккал/моль). Обе стадии экзотермичны только для присоединения HBr, и поэтому радикальное присоединение протекает лишь для этого реагента, но неизвестно для других галогенводородов. Присоединение радикалов брома к алкенам обратимо, и скорость этой реакции имеет отрицательный температурный коэффициент.

Молекулярные галогены F_2, Cl_2 и Br_2 также способны присоединяться к алкенам по цепному механизму. Если алкен содержит алкильные заместители, то атомы галогенов легко отрывают атомы водорода из аллильных положений (гл. 5, ч. 1). Например, хлорирование бутена-1 дает следующие продукты:

$$C_2H_5CH{=}CH_2 \xrightarrow[h\nu]{Cl_2} CH_3CH_2CHClCH_2Cl \quad (85\%)$$

продукт присоединения

$$\left.\begin{aligned} &+ CH_3CH{-}CHCH_2Cl \quad (7{,}5\%) \\ &+ CH_3CHClCH{=}CH_2 \quad (2{,}5\%) \\ &+ CH_2ClCH_2CH{=}CH_2 \quad (4{,}5\%) \end{aligned}\right\} \text{продукты аллильного хлорировани}$$

С помощью реакций радикального присоединения получают разнообразные элементоорганические соединения. Гидриды органосиланов, органостаннанов и органогерманов присоединяются по радикально-цепному механизму по следующей схеме:

$$R_3MH + XCH{=}CH_2 \longrightarrow R_3MCH_2{-}CH_2X\ .$$

(R = алкил, арил, галоген)

Конкретные примеры таких реакций приведены ниже:

$$t\text{-BuC}\equiv\text{CH} + \text{HSiCl}_3 \xrightarrow{\text{пероксид}} \underset{\text{H}}{\overset{t\text{-Bu}}{>}}\text{C}=\text{C}\underset{\text{H}}{\overset{\text{SiCl}_3}{<}} \quad (39\%),$$

$$\underset{\text{акрилонитрил}}{\text{CH}_2=\text{CHCN}} + \text{HGeCl}_3 \longrightarrow \underset{(53\%)}{\text{Cl}_3\text{GeCH}_2\text{CH}_2\text{CN}},$$

$$\underset{\text{аллен}}{\text{CH}_2=\text{C}=\text{CH}_2} + \text{HSnMe}_3 \longrightarrow \text{Me}_3\text{SnC(CH}_3)=\text{CH}_2 + \underset{(37\%)}{\text{Me}_3\text{SnCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2}$$

Простейшие спирты не присоединяются к алкенам с образованием новых связей C—O, поскольку обычные методы инициирования приводят к разрыву связи C—H, которая менее прочна, чем связь O—H. Однако перфторалкокси-радикалы из перфторированных спиртов присоединяются очень легко.

В противоположность спиртам тиолы RSH являются очень полезными источниками радикалов для образования связи углерод—сера, например:

$$\text{C}_2\text{H}_5\text{SH} + \textit{н}\text{-BuOCH}=\text{CH}_2 \longrightarrow \textit{н}\text{-BuOCH}_2-\text{CH}_2\text{SC}_2\text{H}_5 .$$

Аналогично присоединяются тиокислоты RCOSH, сульфонил- и сульфурилгалогениды, дисульфиды, бисульфиты и другие соединения:

$$\text{PhSO}_2\text{Br} + \text{CH}_2=\text{CH}_2 \longrightarrow \text{PhSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br} \quad (67\%),$$

$$\text{NaHSO}_3 + \text{RCF}=\text{CF}_2 \longrightarrow \text{RCHF}-\text{CF}_2\text{SO}_3\text{Na} \quad (73\%;\ \text{R-}\textit{н}\text{-C}_5\text{H}_{11}),$$

$$\text{RSSR} + \text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CH} \xrightarrow{h\nu} \underset{(64\%)}{\underset{\text{RS}}{\overset{\text{CH}_3}{>}}\text{C}=\text{C}\underset{\text{H}}{\overset{\text{SR}}{<}}} + \underset{(16\%)}{\underset{\text{RS}}{\overset{\text{CH}_3}{>}}\text{C}=\text{C}\underset{\text{SR}}{\overset{\text{H}}{<}}}$$

(R = *н*-Bu)

14.6.3. ОРИЕНТАЦИЯ ПРИСОЕДИНЕНИЯ

В случае несимметричных алкенов могут образоваться два радикал-аддукта: α-аддукт и β-аддукт:

$$R\cdot + CH_2{=}CHX \longrightarrow \begin{cases} RCH_2{-}\dot{C}HX \quad (\alpha\text{-аддукт}) \\ RCHX{-}\dot{C}H_2 \quad (\beta\text{-аддукт}). \end{cases}$$

В результате возможно образование двух изомерных 1:1-аддуктов:

$$RCH_2{-}\dot{C}HX + RZ \longrightarrow RCH_2{-}CHXZ + R\cdot\ ,$$

$$RCHX{-}\dot{C}H_2 + RZ \longrightarrow RCHX{-}CH_2Z + R\cdot\ .$$

На практике обычно образуется смесь обоих аддуктов, хотя часто один из них преобладает. Монозамещенные и 1:1-дизамещенные алкены дают преимущественно аддукты, соответствующие присоединению R• по незамещенному центру, независимо от природы X и Y в $XCH{=}CH_2$ и $XYC{=}CH_2$. 1,2-Дизамещенные и тризамещенные алкены, как правило, реагируют по менее замещенному концу. Однако эти правила не универсальны. В табл. 14.8 приведена ориентация присоединения метильного и моно-, ди- и трифторметильных радикалов к фтористому винилу, 1,1-дифторэтилену и трифторэтилену.

Таблица 14.8

Ориентация (α : β) для присоединения алкильных радикалов к алкенам при 150 °C

Радикал	$CH_2{=}CHF$	$CH_2{=}CF_2$	$CHF{=}CF_2$
$\cdot CF_3$	1 : 0,09	1 : 0,03	1 : 0,50
$\cdot CHF_2$	1 : 0,19	1 : 0,15	1 : 0,95
$\cdot CH_2F$	1 : 0,30	1 : 0,44	1 : 2,04
$\cdot CH_3$	1 : 0,20	–	1 : 2,10

Все радикалы преимущественно присоединяются к CH_2-концу фтористого винила и дифторэтилена, хотя соотношение продуктов заметно зависит от природы радикала. Однако в случае трифторэтилена CF_3• преимущественно присоединяется к CHF-концу, но CH_3• — к наиболее замещенному CF_2-концу. Таким обра-

зом, наблюдается резко выраженная зависимость ориентации от природы атакующего радикала.

Такую зависимость можно объяснить, используя теорию МО. Рассмотрим два алкена — фтористый винил и трифторэтилен и два радикала — метильный и трифторметильный. Уровни ВЗМО и НСМО для центральной π-связи С—С электронодефицитного алкена трифторэтилена должны лежать ниже соответствующих уровней фтористого винила, поскольку π-связь в CF_2=CHF гораздо более обеднена электронами, чем π-связь в CH_2=CHF. Это показано на приведенной ниже схеме:

В реакции с C=C-связью участвует однократно занятая молекулярная орбиталь (ОЗМО) метильного радикала, энергетический уровень которой расположен примерно посередине между уровнями НСМО трифторэтилена и ВЗМО фтористого винила и таким образом, что ОЗМО лучше взаимодействует с НСМО $CHF{=}CF_2$, чем ВЗМО $CHF{=}CF_2$, но с другой стороны, лучше взаимодействует с ВЗМО $CH_2{=}CHF$, чем с НСМО этой молекулы. (На схеме эти наилучшие взаимодействия показаны обоюдоострыми стрелками). Другими словами, по отношению к трифторэтилену метильный радикал ведет себя как нуклеофильная частица, а по отношению к фтористому винилу — как электрофил.

На схеме показаны также рассчитанные методом CNDO/2 квадраты коэффициентов на α- и β-атомах углерода, характеризующие π-электронную плотность для π-ВЗМО или «плотность орбитали» для π*-НСМО. Как видно, для обоих алкенов π-ВЗМО имеет большую плотность на C_α, тогда как π*-НСМО — на β-углеродном атоме. Из схемы ясно, что с трифторэтиленом преимущественно должен образовываться радикал-аддукт по β-концу (более замещенному), а с фтористым винилом — по α-концу (ср. данные табл. 14.8).

Теперь рассмотрим радикал CF_3•. Этот радикал гораздо более электрофилен, чем CH_3•, т.е. уровень его ОЗМО лежит ниже уровня ОЗМО метильного радикала, скажем, между ВЗМО $CHF{=}CF_2$ и ВЗМО $CH_2{=}CHF$. Трифторметильный радикал в случае обоих алкенов будет вести себя как электрофил, т.е. наиболее важным будет взаимодействие с ВЗМО обоих алкенов, и поэтому в обоих случаях преимущественно будет наблюдаться присоединение по менее замещенному α-концу с наибольшей плотностью ВЗМО.

В ряду $\dot{C}F_3$, $\dot{C}HF_2$, $\dot{C}H_2F$, $\dot{C}H_3$ постепенно уменьшается электрофильность радикалов, и в соответствии с этим увеличивается склонность присоединения по β-углеродному атому. Подобные тенденции наблюдались при присоединении хлор- и бромметильных радикалов, радикалов $(CH_3)_2P$•, H_2P•, $(CF_3)_2P$• и ряда других к фтористому винилу, 1,1-дифторэтилену и трифторэтилену. Это служит еще одним доводом в пользу важного влияния полярных эффектов в радикальных реакциях.

В заключение следует отметить, что часто для объяснения ориентации радикального присоединения используют аргументацию, аналогичную аргументации при объяснении ориентации электрофильного присоединения. При электрофильном присоединении (гл. 5) образуется тот из двух карбокатионов, который более стабилен из-за сопряжения с соседним гетероатомом, несущим неподеленную пару электронов:

$$\ddot{X}-CH{=}CH_2 + E^{\oplus} \rightleftharpoons \{\, \ddot{X}-\overset{\oplus}{C}H-CH_2E \longleftrightarrow \overset{\oplus}{X}{=}CH-CH_2E \,\}.$$

Аналогично для радикального присоединения можно написать

$$\ddot{X}-CH{=}CH_2 + R\cdot \longrightarrow \{\, \ddot{X}-\dot{C}H-CH_2R \longleftrightarrow {}^{\oplus}\dot{X}-\overset{\ominus}{\ddot{C}}H-CH_2R \,\}.$$

Однако легко видеть, что в карбокатионе осуществляется *делокализация* заряда, в то время как в радикале должно возникать *разделение* заряда в нейтральной системе. Последнее не может быть выгодно, и, следовательно, подобный путь стабилизации радикалов не может играть существенной роли.

14.6.4. СТЕРЕОХИМИЯ ПРИСОЕДИНЕНИЯ

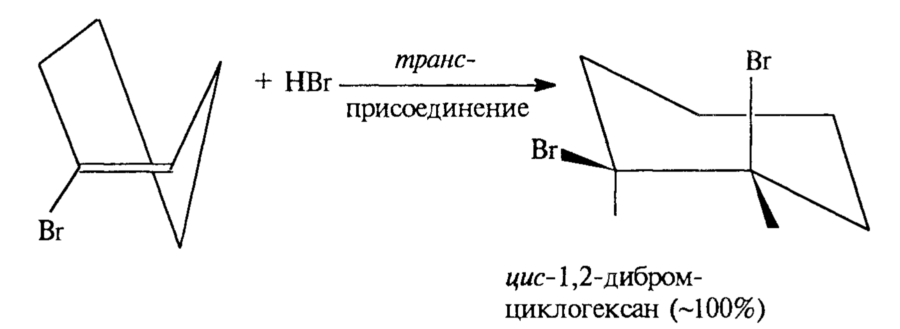
Радикальное присоединение к 1,2-дизамещенным алкенам обычно нестереоселективно. Например, $CH_3S\bullet$ в реакции с *цис-* или *транс*-бутеном-2 дает одну и ту же смесь *эритро-* и *трео*-изомеров. Однако HBr при достаточно низкой температуре и при большом избытке HBr присоединяется почти стереоспецифично (*транс-*(*анти*)-присоединение):

$$\underset{\textit{цис}\text{-бутен-2}}{(CH_3)(H)C{=}C(CH_3)(H)} + DBr \xrightarrow[-70\ ^\circ C]{h\nu} \underset{\textit{трео}\text{-изомер}\ (95\%}{Br(CH_3)(H)C-C(CH_3)(H)(D)}$$

Стереоселективность этой реакции объясняется тем, что промежуточный β-бромалкильный радикал имеет заслоненную предпочтительную конформацию (XV) с высоким барьером вращения вокруг C_α—C_β-связи. Предпочтительность заслоненной конформации обусловлена *d*-орбитальными эффектами атома брома (локализация неспаренного электрона на C_β—Br-связи за счет сопряжения типа *p-d* и σ-π; ср. 14.2):

Br; CH₃ — H; H, CH₃ (XV)

Присоединение к циклоалкенам часто очень стереоселективно. Для тиильных, силильных, нитроксильных радикалов и атомов брома наблюдается предпочтительное *транс*-присоединение к замещенным циклогексенам, например:



цис-1,2-дибром-
циклогексан (~100%)

14.6.5. ЦИКЛИЗАЦИЯ РАДИКАЛОВ

Алкенильные радикалы типа $CH_2{=}CH(CH_2)_nCH_2^{\bullet}$ могут циклизоваться путем реакции внутримолекулярного присоединения к двойной связи. В зависимости от длины цепи и типа заместителей в радикале могут образовываться циклоалкилметильные или циклоалкильные радикалы:

$\dot{C}H_2$ $(CH_2)_n$ → $(CH_2)_n$—CH_2 циклоалкилметильный радикал

→ · CH_2 $(CH_2)_n$ циклоалкильный радикал

Бутен-3-ил-1-радикалы (гомоаллильные радикалы) циклизуются лишь в исключительных случаях. Пентен-4-ил-1-радикалы также циклизуются с большим трудом. Однако реакция циклизации очень характерна для гексен-5-ил-1-радикалов $CH_2{=}CH(CH_2)_3\dot{C}H_2$, которые при любом способе генерации претерпевают быстрое внутримолекулярное присоединение:

В каждом случае основным продуктом является циклопентилметильный радикал, тогда как циклогексильный радикал найден лишь в следовых количествах.

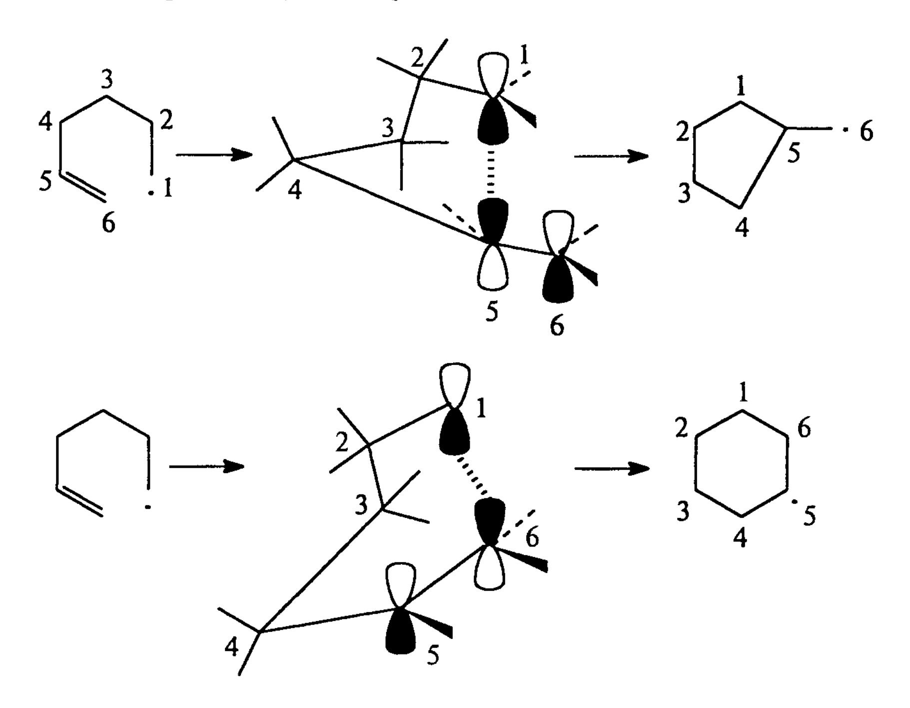
Необычность такого пути реакции состоит в том, что исходный гексен-5-ил-1-радикал циклизуется с образованием термодинамически менее стабильного радикала. В этом отношении циклизация радикала резко отличается от циклизации аналогичных карбокатионов, которые всегда превращаются в шестичленные циклические продукты:

, однако

Различие в направлении циклизации этих двух типов реакционных интермедиатов настолько характеристично, что им пользуются как тестом для определения природы реагирующих частиц и исследования механизма реакций (см., например, гл. 26, ч. 3).

Предпочтительность образования пятичленного продукта циклизации гексен-5-ил-1-радикалов может быть обусловлена геометрией переходного состояния. В переходном состоянии, по-видимому, неспаренный электрон взаимодействует с НСМО π-системы (см. 14.6.3), т.е. подход радикального центра будет осуществляться преимущественно сверху (или снизу) плоскости ненасыщенного фрагмента. Ниже показаны модели переходных состояний для циклизации в 5- и 6-членные циклы.

Видно, что переходные состояния достаточно жесткие, следовательно, образование связи будет происходить с тем из атомов углерода, к которому радикальному центру легче приблизиться. Пространственные модели гексен-5-ил-1-радикала четко показывают, что образование 5-членного цикла должно быть более благоприятным, чем образование 6-членного.



Свободные радикалы могут вступать также в различные перегруппировки, которые рассматриваются в гл. 26 (ч. 3).

Глава 15

НУКЛЕОФИЛЬНОЕ АРОМАТИЧЕСКОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ

Реакции нуклеофильного ароматического замещения без учета их детального механизма можно описать следующей общей схемой:

$$\text{Z-}C_6H_4\text{-X} + Nu:^{\ominus} \longrightarrow \text{Nu-}C_6H_4\text{-X} + Z^{\ominus}$$

Здесь Z — уходящая (нуклеофугная) группа, X — заместитель в бензольном кольце, $Nu:^{\ominus}$ — нуклеофил, который чаще всего имеет отрицательный заряд (OH^-, OR^-, NH_2^- и т.д.), но может быть также электронейтральным (R_2NH, RNH_2, ROH и т.д.).

При рассмотрении механизма нуклеофильного ароматического замещения мы невольно начинаем с того, что сравниваем эти реакции, с одной стороны, с нуклеофильным замещением в алифатическом ряду (из-за общности типа замещения), а с другой стороны, с электрофильным ароматическим замещением (из-за общности типа органического субстрата).

Ясно, что механизм S_N2, характерный для алифатического ряда, например для алкилгалогенидов, когда происходит синхронное образование новой и разрыв старой связи в тригональном бипирамидальном переходном состоянии (см. гл. 9, ч. 2), в ароматическом ряду осуществиться не может, поскольку арилгалогениды не могут принять конфигурацию, необходимую для синхронного S_N2-замещения, так как тыльная сторона связи C–Z в ArZ блокирована бензольным кольцом.

По аналогии с электрофильным ароматическим замещением, осуществляющимся через катионные σ-комплексы (см. гл.13), для нуклеофильного ароматического замещения можно предположить механизм с участием аналогичного анионного σ-комплекса:

$$\text{Z-}C_6H_4\text{-X} + Nu:^{\ominus} \rightleftharpoons [\text{(Z)(Nu)}C_6H_4\text{X}]^{\ominus} \longrightarrow \text{Nu-}C_6H_4\text{-X} + Z^{\ominus}$$

Однако ароматические соединения по своей природе являются π-основаниями, а не π-кислотами. Поэтому в большинстве своем они не склонны реагировать с нуклеофилами путем присоединения с образованием анионных σ-комплексов. Для ароматических субстратов, в которых заместитель X не очень сильная электроноакцепторная группа, повышение силы нуклеофила, как пра-

вило, не приводит к увеличению скорости образования анионного σ-комплекса. Одна из причин состоит в том, что одновременно с возрастанием нуклеофильности (сродства к углеродному центру) гораздо быстрее растет основность (сродство к протону) частицы $Nu:^{\ominus}$, и поэтому нуклеофил действует как основание, отрывая протон от бензольного кольца (см. 15.1), но не присоединяется по атому углерода. И только в тех случаях, когда X — сильный акцептор электронов (например, $X = -N^{+}{\equiv}N$, $-NO_2$, SO_2R и т.п.), реакция может идти через анионный σ-комплекс (см. 15.4).

Исследования показали, что механизмы нуклеофильного ароматического замещения очень разнообразны, и тип механизма зависит главным образом от природы ароматического субстрата. Наиболее распространенными являются механизмы отщепления — присоединения (15.1) для так называемых неактивированных субстратов, не содержащих сильные электроноакцепторные заместители X, и присоединения — отщепления (см. 15.4) для активированных субстратов с сильными электроноакцепторными заместителями.

15.1. МЕХАНИЗМ ОТЩЕПЛЕНИЯ – ПРИСОЕДИНЕНИЯ

Неактивированные арилгалогениды, в которых хотя бы одно из двух *орто*-положений по отношению к атому галогена не занято заместителем, с сильными нуклеофилами реагируют по механизму, включающему последовательные стадии отщепления и присоединения. Нуклеофил $Nu:^{\ominus}$ на первой стадии действует как основание, отщепляя протон в *орто*-положении к атому галогена ароматического субстрата. Отщепляется именно *орто*-протон, поскольку в арилгалогенидах *орто*-протон самый «кислый» (кислотность убывает в ряду *орто*-H > *мета*-H > *пара*-H). Образовавшийся карбанион (I) быстро выбрасывает анион Hal^{-}, в результате чего образуется незаряженная очень нестабильная частица, которую можно представить в виде бензольного кольца с тройной связью (II). На этом заканчивается стадия отщепления:

Hal, H, X + $Nu:^{\ominus}$ ⇌ Hal, X (I) + HNu $\xrightarrow{-Hal^{\ominus}}$ [X] (II)

Частицы типа II получили название аринов, или дегидроаренов; если X = H, то образуется дегидробензол. В связи с этим рассматриваемый в этом разделе механизм замещения называют ариновым механизмом.

Далее следует стадия присоединения HNu: к молекуле арина, ведущая к образованию конечного продукта:

$$[\text{арин}-X] + Nu:^{\ominus} \longrightarrow \text{(Nu, X)-карбанион} + \text{(Nu, X)-карбанион} \xrightarrow{HNu:} \text{продукты (Nu, H, X)} + Nu:^{\ominus}$$

Механизм с промежуточным образованием дегидробензола реализуется при замещении галогена в арилгалогенидах, не содержащих электроноакцепторных групп, активирующих нуклеофильное замещение. При замещении хлора в *орто*-хлортолуоле на гидроксильную группу при нагревании с 15%-м водным раствором щелочи при 350—400 °С под давлением образуется смесь *орто*- и *мета*-крезолов в соотношении 2 : 3. В тех же условиях из *пара*-хлортолуола образуется смесь *мета*- и *пара*-крезолов:

$$o\text{-}ClC_6H_4CH_3 + NaOH \xrightarrow[350-400\ ^\circ C,\ 30\ МПа]{HOH} o\text{-}HOC_6H_4CH_3 + m\text{-}HOC_6H_4CH_3 \quad (2:3)$$

$$p\text{-}ClC_6H_4CH_3 + NaOH \xrightarrow[350-400\ ^\circ C,\ 30\ МПа]{HOH} p\text{-}HOC_6H_4CH_3 + m\text{-}HOC_6H_4CH_3 \quad (2:1)$$

Аналогично при взаимодействии *орто*-хлортолуола с амидом калия в жидком аммиаке образуется смесь *орто*- и *мета*-толуиди-

нов, а 1-метокси-2-хлорнафталин в тех же условиях дает 1-метокси-3-аминонафталин:

$$\text{2-}CH_3C_6H_4Cl + KNH_2 \xrightarrow[-33\ ^\circ C]{NH_3\ (\text{жидк.})} \text{2-}H_3C\text{-}C_6H_4NH_2 + \text{3-}H_3C\text{-}C_6H_4NH_2$$

$$\text{1-}OCH_3\text{-2-Cl-}C_{10}H_6 + KNH_2 \xrightarrow{NH_3\ (\text{жидк.})} \text{1-}OCH_3\text{-3-}NH_2\text{-}C_{10}H_6$$

Образование смесей изомерных фенолов или аминов означает, что во всех этих реакциях первоначально образуется нестабильный интермедиат, а именно арин, который затем присоединяет нуклеофильный агент OH^- или NH_2^- с низкой региоселективностью. Такое предположение было впервые высказано в 1942 г. Г. Виттигом, который изучал реакцию фениллития с фтор-, хлор-, бром- и йодбензолом в эфире, где неожиданно оказалось, что скорость образования 2-литийбифенила уменьшается в ряду $C_6H_5F >> C_6H_5Cl > C_6H_5Br \sim C_6H_5I$. Для объяснения образования 2-литийбифенила и аномальной реакционной способности фенилгалогенидов Виттиг предложил следующую схему:

$$C_6H_5F \xrightarrow[\text{эфир};\ -78\ ^\circ C]{C_6H_5Li} [\text{2-Li-}C_6H_4F] \xrightarrow{-LiF} [C_6H_4]\ (\text{дегидробензол}) \xrightarrow{C_6H_5Li}$$

$$\text{2-Li-бифенил} \xrightarrow{C_6H_5COC_6H_5} C_6H_5\text{-}C(OLi)(C_6H_5)\text{-}(\text{2-бифенилил}) \xrightarrow{CH_3COOH} Ph\text{-}C(OH)(Ph)\text{-}(\text{2-бифенилил})$$

В 1953 г. Дж.Робертс привел убедительное доказательство образования дегидробензола как промежуточного продукта в реакции хлорбензола с амидом калия в жидком аммиаке. Хлорбензол, меченный в положении 1 радиоактивным изотопом ^{14}C, образует почти равные количества анилина-1-^{14}C и анилина-2-^{14}C:

Процесс промышленного получения фенола из хлорбензола также идет через стадию дегидробензола:

(58%) (42%)

Одно из доказательств, представленных впоследствии Виттигом (1956) в пользу существования дегидробензола, основывалось на улавливании этого крайне нестабильного интермедиата как диенофила с помощью диенов в реакции Дильса–Альдера. Так, при встряхивании раствора *орто*-фторбромбензола в фуране с амальгамой лития был получен 1,4-дигидронафталин-1,4-эндооксид, который при кислотном гидролизе превращается в 1-нафтол:

(76%) (90%)

При использовании в качестве диеновой ловушки дегидробензола антрацена образуется своеобразный углеводород, называемый триптиценом:

Br, F-бензол —Mg–Hg, ТГФ; 60 °C→ [MgBr, F] → [дегидробензол] —антрацен→

→ триптицен (28%)

При отсутствии нуклеофильных агентов или других «ловушек» дегидробензол превращается в димер (дифенилен) и тример (трифенилен):

Br, F-бензол —Li–Hg, эфир→ [дегидробензол] → дифенилен (24%) + трифенилен (3%)

15.1.1. СПОСОБЫ ГЕНЕРАЦИИ ДЕГИДРОБЕНЗОЛА

В настоящее время разработан ряд методов генерации короткоживущего дегидробензола. Мы приведем наиболее важные. Исторически первым методом образования дегидробензола было взаимодействие арилгалогенидов с сильными основаниями (амид калия, фениллитий, пиперидид лития и др.). Образующийся при этом дегидробензол далее взаимодействует с основанием с образованием конечного продукта нуклеофильного замещения галогена. Поэтому этот метод неудобен для изучения стабильности аринов. Этого недостатка лишены другие методы, основанные на генерации аринов из ариланионов, содержащих в *орто*-положении хорошую уходящую группу. Такому условию удовлетворяют приведенные выше реакции *орто*-дигалогенбензолов с амальгамой лития или магния. В этих реакциях дегидробензол образуется из *орто*-галогензамещенных арил-анионов при отщеплении галогенид-иона. Более удобный способ образования дегидробензола основан на диазотировании антраниловой кислоты амилнитритом в ТГФ или другом органическом растворителе (CH_2Cl_2) с образованием относительно стабильного бетаина 2-карбоксибензолдиазония. Этот бетаин при нагревании или облучении раз-

лагается с синхронным отщеплением азота и CO_2 с образованием дегидробензола:

$$o\text{-}H_2N\text{-}C_6H_4\text{-}COOH \xrightarrow[\text{ТГФ; } -10\,°C]{C_5H_{11}ONO} o\text{-}\overset{\oplus}{N}{\equiv}N\text{-}C_6H_4\text{-}COO^{\ominus} \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{h\nu \text{ или } t°} [C_6H_4] + CO_2 + N_2 \xrightarrow{\text{антрацен}} \text{триптицен (75\%)}$$

Это один из лучших и наиболее простых методов генерации дегидробензола, поскольку выход продуктов захвата различных диенов обычно превышает 75%. Аналогичным способом дегидробензол может быть генерирован и при диазотировании *орто*-аминобензолсульфиновой кислоты, в качестве промежуточного соединения при этом образуется бензотиадиазол-1,1-диоксид, который при термическом разложении или фотолизе расщепляется с образованием дегидробензола:

$$o\text{-}H_2N\text{-}C_6H_4\text{-}SO_2H \xrightarrow[\text{эфир}-H_2O;\ -10\,°C]{HNO_2} \underset{\text{бензотиадиазол-1,1-диоксид}}{C_6H_4N_2SO_2} \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{20\,°C} [C_6H_4] + SO_2 + N_2 \xrightarrow{HOH} \underset{(88\%)}{C_6H_5OH}$$

$$C_6H_4N_2SO_2 \xrightarrow[CH_3OH;\ -50\,°C]{h\nu} [C_6H_4] \xrightarrow{CH_3OH} \underset{(95\%)}{C_6H_5OCH_3}$$

Окисление доступного 1-аминобензотриазола в очень мягких условиях тетраацетатом свинца или другими окислителями приводит к дегидробензолу в качестве интермедиата:

$$\text{1-аминобензотриазол } (N\text{-}NH_2) \xrightarrow[CH_2Cl_2;\ -78\,°C]{Pb(OAc)_4} [\text{бензотриазол-}N\text{-}\overset{\oplus}{N}{=}\overset{\ominus}{N}] \longrightarrow [C_6H_4] + 2N_2$$

Среди других нейтральных уходящих групп наиболее эффективным оказывается йодбензол. Например, при термическом разложении 2-карбоксидифенилйодония в присутствии тетрафенилциклопентадиенона как реакционноспособного диена образуется тетрафенилнафталин с выходом 68%:

$$\text{2-}(\overset{\oplus}{I}-C_6H_5)C_6H_4COO^{\ominus} \xrightarrow[\text{150 °C; диглим}]{} \left[C_6H_4 \right] + C_6H_5I + CO_2 \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{\text{тетрафенилциклопентадиенон (Ph, Ph, Ph, Ph; C=O)}} \text{1,2,3,4-тетрафенилнафталин (68\%)}$$

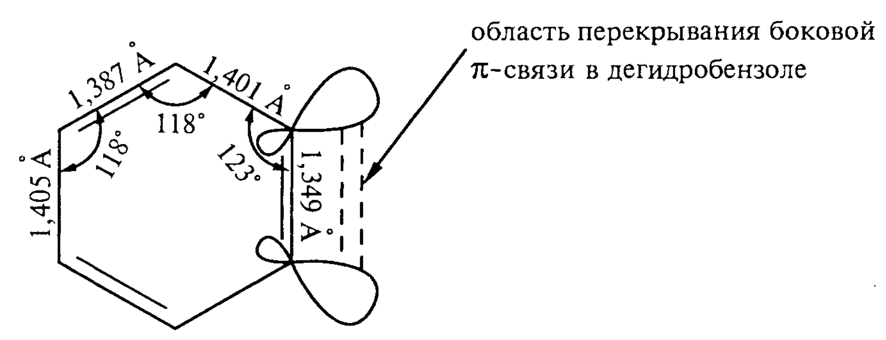
Дегидробензол в качестве индивидуального соединения, а не предполагаемого интермедиата впервые был зафиксирован только в 1973 г. при фотолизе фталоилпероксида или бензциклобутен-1,2-диона в твердой аргонной матрице при −265 °C. Уже при −230 °C он легко взаимодействует с фураном:

$$\text{фталоилпероксид} \xrightarrow[-265\ °C]{h\nu} C_6H_4 \xleftarrow[-265\ °C]{h\nu} \text{бензциклобутен-1,2-дион}$$

15.1.2. СТРОЕНИЕ ДЕГИДРОБЕНЗОЛА

Для правильного понимания строения дегидробензола необходимо иметь в виду, что при *sp*-гибридизации двух атомов углерода, связанных тройной связью, валентный угол должен быть равен 180°. Это означает, что эти два атома углерода и два атома углерода, непосредственно с ними связанные, должны быть расположены линейно. В шестичленном цикле дегидробензола по геометрическим соображениям это невозможно. Поэтому вторая «π-связь» «тройной связи» дегидробензола, лежащая в плоскости кольца дегидробензола, может образоваться только за счет перекрывания sp^2-гибридных орбиталей соседних атомов углерода. При боковом перекрывании sp^2-орбиталей (находящихся в плоскости

бензольного кольца) образуется связь приблизительно вдвое слабее обычной π-связи, так как эти две sp^2-орбитали сильно удалены друг от друга, что резко уменьшает область их перекрывания. Хотя дегидробензол и относится к ароматическим структурам, удовлетворяющим правилу Хюккеля ($4n + 2$), он очень склонен к присоединению. Однако в реакциях присоединения участвует не ароматический секстет, а ортогональная ему боковая π-связь:



Реакционная способность дегидробензола и других аринов чрезвычайно велика, вследствие чего промежуточные соединения такого типа никогда не удавалось выделить в нормальных условиях. Спектроскопические данные указывают на их существование в газовой фазе лишь в течение нескольких микросекунд. Неустойчивость аринов обусловлена тем, что в боковой π-связи перекрывание плохое, и вследствие этого возмущение sp^2-гибридных орбиталей, образующих эту связь, невелико. Следовательно, ВЗМО боковой π-связи расположена значительно выше, а НСМО — значительно ниже соответствующих граничных орбиталей нормальной π-связи в ацетилене. По этой причине арины энергично присоединяют по боковой π-связи даже очень слабые нуклеофилы, и селективность при присоединении различных нуклеофилов мала. Так, например, относительная активность галогенид-ионов по отношению к дегидробензолу уменьшается в ряду $I^{\ominus}(60) > Br^{\ominus}(10) > Cl^{\ominus}(1)$. Этанол, метанол и другие спирты реагируют с ним лишь в сто раз медленнее, чем бромид-ион. Реакционная способность дегидробензола по отношению к нуклеофильным агентам убывает в ряду $RS^{\ominus} > (C_6H_5)_3C^{\ominus} > C_6H_5C{\equiv}C^{\ominus} >$ енолят-ионы $> C_6H_5O^{\ominus} \sim I^{\ominus} > Br^{\ominus} > Cl^{\ominus} > ROH \sim H_2O$, характеризующим дегидробензол как легко поляризуемую мягкую кислоту Льюиса. Легкая поляризуемость обусловлена узкой энергетической щелью между ВЗМО и НСМО.

15.1.3. СТРУКТУРНЫЕ ЭФФЕКТЫ В АРИНОВОМ МЕХАНИЗМЕ ЗАМЕЩЕНИЯ

Чтобы правильно объяснить влияние строения ароматического субстрата на скорость реакции замещения, необходимо установить, какая из стадий процесса является самой медленной.

При проведении реакции равномолекулярной смеси бромбензола и *орто*-дейтеробромбензола с недостатком амид-аниона выделенный непрореагировавший бромид содержит больше дейтеробромбензола, чем бромбензола. Из этого факта следует, что дейтеробромбензол менее реакционноспособен, чем бромбензол, а также то, что отщепление H^+ или D^+ под действием NH_2^- происходит в медленную стадию реакции, определяющую скорость процесса в целом:

Br, H; NH_2^- (NH_3) медленно; Br, $\ominus$; быстро; NH_2^- (NH_3) быстро; NH_2, H; Br, D; NH_2^- (NH_3) медленно

орто-Дейтерофторбензол очень медленно реагирует с NH_2^-, превращаясь в анилин, но быстро теряет свой дейтерий, давая немеченый фторбензол:

F, D; NH_2^- (NH_3); F, H

И в этом случае на первой стадии отщепляется протон (дейтерон) с образованием карбаниона, но, прежде чем в карбанионе разорвется прочная связь углерод—фтор, карбанион реагирует с аммиаком (немеченым), в результате чего регенерируется фторбензол, но уже не содержащий дейтерия.

В случае *орто*-дейтеробромбензола разрыв относительно слабой (по сравнению с C—F) связи C—Br в карбанионе протекает гораздо быстрее, чем протонирование под действием аммиака, и карбанион, как только он образуется, теряет бром-анион, превращаясь в дегидробензол. По этой причине изотопный об-

мен водорода в бромбензоле не осуществляется в заметной степени. Не исключено даже, что отрыв протона и отщепление бром-аниона протекает синхронно, в одну стадию.

Общая схема этих процессов может быть изображена следующим образом:

а) $C_6H_5X + NH_2^- \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} C_6H_4X^{\ominus} + NH_3$

б) $C_6H_4X^{\ominus} \xrightarrow{k_2} C_6H_4 + X^{\ominus}$

для X=Br $k_2 >> k_{-1}$

для X=F $k_2 << k_{-1}$

Промежуточное образование дегидробензола должно быть невозможным в случае 2,6-дизамещенных галогенбензолов.

Действительно, например, в случае 2-бром-3-метокситолуола бром не замещается на аминогруппу:

2-бром-3-метокситолуол (H_3C, Br, OCH_3) $\xrightarrow{NH_2^{\ominus}(NH_3)}$ ✗ (реакция не идет)

В целом можно сказать, что во всех случаях скорость реакции замещения по ариновому механизму (отщепления — присоединения) определяется скоростью образования арина, что естественно, так как арины очень реакционноспособные соединения, поэтому вторая стадия присоединения идет очень быстро. Однако отщепление галогеноводорода, приводящее к арину, состоит из двух стадий: отрыва протона и отщепления галогенид-иона от арильного аниона (стадии k_1 и k_2) и в зависимости от природы галогена и основания (нуклеофила) любая из этих стадий может стать самой медленной, определяющей скорость образования арина.

Замещенные арины могут давать два разных продукта, соотношение которых зависит от относительных скоростей альтернативных путей быстрой стадии присоединения к ариновому интермедиату.

При действии амида калия в жидком NH_3 на *орто-*, *мета-* или *пара*-замещенные галогенбензолы могут образовываться лишь два ариновых интермедиата (I и II, см. приведенную ниже схему), присоединение нуклеофила (в данном случае NH_2^-) к которым может привести к четырем карбанионам — III, IV, V и VI:

Из *орто*-замещенного галогенбензола может образоваться лишь I, из *пара*-замещенного — лишь II, а из *мета*-замещенного оба изомерных замещенных дегидробензола. Из I образуются карбанионы III и IV, а из II — карбанионы V и VI. Реакция идет через преимущественное образование более стабильного карбаниона (если считать, что переходное состояние присоединения к дегидробензолам по структуре ближе к карбаниону, чем к дегидробензолу). Поскольку в карбанионе (и похожем на него переходном состоянии) орбиталь, несущая отрицательный заряд,

ортогональна π-системе бензола, то сопряжения между ними нет, и, следовательно, влияние заместителя должно быть в основном связано с его индуктивным эффектом и эффектом поля. (−*I*)-заместители, притягивающие электроны, должны стабилизировать отрицательный заряд в соседнем положении, и поэтому I при наличии таких заместителей будет давать преимущественно анион IV. Аналогично, хотя и с меньшим различием, такие заместители лучше стабилизируют *мета*-анион (VI), чем *пара*-анион (V), и поэтому II должны преимущественно давать анион VI. (+*I*)-заместители, т.е. индуктивные доноры электронов, оказывают противоположный эффект. Для них путь реакции через анионы III и V предпочтительнее путей через анионы IV и VI.

Мезомерный эффект заместителей играет, конечно, вторичную роль, но все же им пренебречь нельзя. Если входящий нуклеофил (в рассматриваемом случае аминогруппа) имеет неподеленную пару электронов и если переходное состояние позднее, т.е. связь C—N в нем в достаточной степени сформировалась, то возможно сопряжение неподеленной пары с π-акцепторными (−*M*)-заместителями, что должно понизить энергию переходного состояния. Экспериментальные данные, приведенные в табл. 15.1, подтверждают такую точку зрения.

Таблица 15.1

Продукты реакции XC_6H_4Br с KNH_2/NH_3 (%)

X	Для *орто*-XC_6H_4Br (через I)		Для *пара*-XC_6H_4Br (через II)	
	орто-	*мета-*	*мета-*	*пара-*
F	< 1	> 99	20—25	75—80
CN	10—15	85—90	0—5	95—100
OCH_3	0—5	95—100	45—50	50—55
CH_3	55	45	60	40
O^-	85—90	10—15	100	0

Фтор, сильный (−*I*)-заместитель, способствует образованию почти исключительно *мета*-продукта (через анион IV) из I и в меньшей степени образованию *пара*-продукта из II. Цианогруппа по индуктивному (−*I*)-эффекту сравнима с фтором (см. 2.3, ч. 1), но она обладает к тому же и сильным (−*M*)-эффектом. Мезомерный эффект между NH_2 и X=CN в анионе VI увеличивает стабильность этого аниона (образующегося из II), но не проявляется в случае аниона V. Следовательно, анион VI должен быть стабильнее аниона V не только из-за индуктивного, но и из-за мезомерного эффекта CN-группы. С другой стороны, в случае ани-

онов III и IV (образующихся из I) мезомерный эффект CN действует в менее стабильном анионе III; он стабилизирует этот анион, но не делает его более стабильным, чем анион IV, так как главную роль все время играет индуктивный эффект заместителя X. Это приводит лишь к тому, что доля второстепенного продукта в случае I (*орто-*) больше доли второстепенного продукта, образующегося из II (*мета-*) (см. табл. 15.1). Метоксигруппа ведет себя аналогично фтору, но ее влияние слабее. Метильная группа имеет небольшой эффект +*I*. Группа $-O^-$ (оксидная группа) является сильным (+*I*)- и сильным (+*M*)-заместителем (см. гл. 2), и поэтому ее влияние диаметрально противоположно влиянию CN (−*I*, −*M*-группы).

15.1.4. БИЦИКЛИЧЕСКИЕ АРИНЫ И ГЕТАРИНЫ

Кроме дегидробензола известны многие другие дегидроарены и дегидрогетарены, объединяемые общим термином «арины». Методы получения этих частиц аналогичны методам, используемым для получения и фиксации дегидробензола. В качестве примера приведем получение бициклического 1,2-дегидронафталина и гетероциклических аринов (3,4-дегидропиридина и 3,4-дегидрохинолина):

F + $[(CH_3)_2CH]_2NLi$ $\xrightarrow[\text{эфир; −78 °C}]{[(CH_3)_2CH]_2NH}$ [ ] ⟶

$\xrightarrow[\text{эфир; −78 °C}]{[(CH_3)_2CH]_2NH}$ $N[CH(CH_3)_2]_2$ + $N[CH(CH_3)_2]_2$

(13%) (87%)

$COO^{\ominus}$ $\overset{\oplus}{N}{\equiv}N$ N $\xrightarrow[\text{фуран}]{t^\circ}$ [N] ⟶ O ⟶ O N (60%)

Cl Br N $\xrightarrow[\text{фуран}]{\text{Li-Hg}}$ [N] ⟶ O ⟶ O N $\xrightarrow{\text{Li-Hg}}$ N

(9%)
фенантридин

15.2. МЕХАНИЗМ $S_{RN}1$ С УЧАСТИЕМ СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ

В 1970 г. Дж.Баннет сформулировал анион-радикальный механизм нуклеофильного ароматического замещения и предложил принципиально новый способ активации ароматических соединений, не содержащих активирующих электроноакцепторных заместителей, в нуклеофильном замещении галогена. Этот механизм обозначается символом $S_{RN}1$ (замещение радикально-нуклеофильное, мономолекулярное). Реакция инициируется переносом одного электрона от восстановителя к арилгалогениду. В качестве восстановителя-инициатора радикальной цепи может быть использован так называемый «сольватированный электрон», который образуется при растворении металлического калия или натрия в жидком аммиаке, но обычно функцию одноэлектронного восстановителя выполняет сам нуклеофильный агент $Nu:^{\ominus}$. В этом случае для инициирования реакции требуется УФ-облучение. В результате переноса одного электрона на молекулу арилгалогенида образуется анион-радикал $ArX^{\dot{-}}$, из которого при отщеплении галогенид-иона получается арил-радикал Ar•. Он присоединяет нуклеофильный агент $Nu^{\ominus}$ с образованием анион-радикала $ArNu^{\dot{-}}$. Перенос электрона от анион-радикала $ArNu^{\dot{-}}$ к исходному субстрату ArX завершает развитие ион-радикальной цепи. Три стадии этого анион-радикального процесса могут быть выражены с помощью следующей последовательности превращений:

<u>*инициирование*</u> $ArX + \bar{e} \longrightarrow ArX^{\dot{-}}$

<u>*развитие цепи*</u> $ArX^{\dot{-}} \longrightarrow Ar\bullet + X^{\ominus}$

$Ar\bullet + Nu^{\ominus} \longrightarrow ArNu^{\dot{-}}$

$ArNu^{\dot{-}} + ArX \longrightarrow ArNu + ArX^{\dot{-}}$

<u>*обрыв цепи*</u> $Ar\bullet$ + растворитель $\longrightarrow ArH$

Нетрудно заметить, что нуклеофильный агент $Nu^{\ominus}$ служит «ловушкой» для радикала Ar•, и эта стадия является ключевой для развития ион-радикальной цепи. Арилйодиды более склонны к восстановлению до анион-радикалов по сравнению с арилбромидами и тем более арилхлоридами и арилфторидами. Поэтому триметилйодбензолы реагируют с амидом калия по $S_{RN}1$-механизму, тогда как для аналогичных хлор- и бромпроизводных реализуется ариновый механизм замещения галогена на аминогруппу. Однако это не означает, что арилбромиды и арилхлориды

неспособны вступать в реакции по механизму $S_{RN}1$ с подходящими нуклеофильными агентами и при соответствующем способе инициирования цепного процесса. В общем виде цепную реакцию $S_{RN}1$ можно представить следующей схемой, где Z — уходящая группа, а $Nu^{\ominus}$ — нуклеофильный агент:

$$ArZ + \bar{e} \longrightarrow ArZ^{\overset{\bullet}{\ominus}}$$

$$ArZ^{\overset{\bullet}{\ominus}} \longrightarrow Ar^{\bullet} + Z^{\ominus}$$

$$Ar^{\bullet} + Nu^{\ominus} \longrightarrow ArNu^{\overset{\bullet}{\ominus}}$$

$$ArNu^{\overset{\bullet}{\ominus}} + ArZ \longrightarrow ArNu + ArZ^{\overset{\bullet}{\ominus}}$$

Ниже приведены некоторые наиболее типичные и важные примеры реакций, в которых реализуется этот механизм замещения галогена на самые разнообразные группы. В качестве нуклеофильных агентов используются енолят-ионы, тиолят-ионы, карбанионы, амид-ион, анионы различных фосфорорганических соединений, анионы $R_3Э^-$, где Э = Si, Ge, Sn, и другие нуклеофилы, но не алкоксид- или феноксид-ионы (табл. 15.2).

Таблица 15.2

Примеры нуклеофильного ароматического замещения по механизму $S_{RN}1$

1. $m\text{-}I\text{-}C_6H_4\text{-}F + C_6H_5S^{\ominus} \xrightarrow[NH_3(жидк.)]{h\nu} m\text{-}F\text{-}C_6H_4\text{-}SC_6H_5$ (96%)

2. $m\text{-}I\text{-}C_6H_4\text{-}Cl + C_6H_5S^{\ominus} \xrightarrow[NH_3(жидк.)]{h\nu} m\text{-}C_6H_5S\text{-}C_6H_4\text{-}SC_6H_5$ (90%)

3. $p\text{-}H_3C\text{-}C_6H_4\text{-}I + (RO)_2P\text{-}\overset{\ominus}{O}K^{\oplus} \xrightarrow[NH_3(жидк.)]{h\nu} p\text{-}H_3C\text{-}C_6H_4\text{-}P(=O)(OR)_2$ (95%)

Для многих из приведенных в табл. 15.2 соединений трудно предложить какой-либо рациональный альтернативный способ

4. C_6H_5Br + $\overset{\ominus}{C}H_2-C(=O)-CH_3$ $K^{\oplus}$ $\xrightarrow[\text{NH}_3(\text{жидк.})]{h\nu}$ $C_6H_5CH_2COCH_3$ (86%) + $(C_6H_5)_2CHCOCH_3$ (14%)

5. $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}^{\ominus}\ K^{\oplus}$ + C_6H_5Br $\xrightarrow[\text{NH}_3(\text{жидк.})]{h\nu}$ 2-C_6H_5-циклогексанон (72%)

6. H_3C–$C_6H_2(CH_3)_2$–Br + $H_2\overset{\ominus}{C}$–C_5H_4N $K^{\oplus}$ $\xrightarrow[\text{NH}_3(\text{жидк.})]{h\nu}$ H_3C–$C_6H_2(CH_3)_2$–CH_2–C_5H_4N (89%)

7. $C_6H_5C(=O)$–C_6H_4–Br + $\overset{\oplus}{K}\ \overset{\ominus}{C}H_2-CN$ $\xrightarrow[\text{NH}_3(\text{жидк.})]{h\nu}$ $C_6H_5C(=O)$–C_6H_4–CH_2CN (97%)

8. 1-Cl-$C_{10}H_7$ + $\overset{\oplus}{K}\ \overset{\ominus}{C}H_2CN$ $\xrightarrow[\text{NH}_3(\text{жидк.})]{h\nu}$ 1-CH_2CN-$C_{10}H_7$ (89%)

9. C_6H_5Br + $C_{13}H_9^{\ominus}$ $\xrightarrow[\text{NH}_3(\text{жидк.})]{h\nu}$ $C_{13}H_9$–C_6H_5 (57%) + $C_{13}H_8(C_6H_5)_2$ (H_5C_6, C_6H_5) (23%)

10. 3-Br-C_5H_4N + $\overset{\ominus}{C}H_2-C(=O)-CH_3$ $\xrightarrow[\text{NH}_3(\text{жидк.})]{h\nu}$ 3-C_5H_4N–$CH_2-C(=O)-CH_3$ (65%)

11. H_3C–$C_6H_2(CH_3)_2$–I + $CH_3-\overset{\ominus}{C}H-C(=O)-CH_2CH_3$ $\xrightarrow[\text{NH}_3(\text{жидк.})]{h\nu}$ $CH_3CH(-C(=O)-CH_2CH_3)$–$C_6H_2(CH_3)_3$ (H_3C, CH_3, CH_3) (24%)

12. 2-Cl-хинолин + $CH_3\overset{\ominus}{C}(CH_3)-C(=O)-CH(CH_3)-CH_3$ $\xrightarrow[\text{NH}_3(\text{жидк.})]{h\nu}$ 2-хинолил–$C(CH_3)_2-C(=O)-CH(CH_3)_2$ (98%)

Продолжение табл. 15.2

13. $H_3C-C_6H_2(CH_3)_2-Br + \overset{\ominus}{C}H_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\overset{\ominus}{C}H-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3 \xrightarrow[NH_3(жидк.)]{h\nu} H_3C-C_6H_2(CH_3)_2-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3$ (82%)

14. $CH_2O_2C_6H_2(I)-CH_2-C(CH_3)_2-C(=O)-CH_3 \xrightarrow{(CH_3)_3COK,\ h\nu} CH_2O_2C_6H_2<(CH_2-C(CH_3)_2-C(=O)-CH_2)$ (99%)

15. $C_6H_5Br + (CH_3)_3SnNa \xrightarrow[NH_3(жидк.)]{h\nu} C_6H_5Sn(CH_3)_3$ (87%)

16. $2,6-(CH_3)_2C_6H_3-I + KNH_2 \xrightarrow[NH_3(жидк.)]{K} 2,6-(CH_3)_2C_6H_3-NH_2$ (64%)

17. $H_3C-C_6H_4-I + KP(C_6H_5)_2 \xrightarrow[NH_3(жидк.)]{K} H_3C-C_6H_4-P(C_6H_5)_2$ (88%)

18. $m\text{-}F-C_6H_4-I + (C_2H_5O)_2POK \xrightarrow[NH_3(жидк.)]{h\nu} m\text{-}F-C_6H_4-P(=O)(OC_2H_5)_2$ (90%)

19. $2\text{-}Cl-C_5H_4N + C_4H_9S^{\ominus}Na^{\oplus} \xrightarrow[NH_3(жидк.)]{h\nu} 2\text{-}C_4H_9S-C_5H_4N$ (72–85%)

получения. Это обстоятельство сыграло важную роль в быстром развитии метода ароматического нуклеофильного замещения.

Как уже отмечалось выше, некоторые реакции, для которых характерен механизм отщепления — присоединения с образованием аринов в качестве интермедиата, в присутствии подходящего восстановителя изменяют механизм на $S_{RN}1$, что отражается в изменении состава продуктов реакции. Так, например, при взаимодействии *орто*-броманизола с амидом калия в жидком аммиаке образуется 95% *мета*-анизидина (см. табл. 15.1), что определенно указывает на образование дегидроанизола в качестве

промежуточного продукта. Та же самая реакция в присутствии металлического калия как инициатора цепного ион-радикального процесса приводит к *орто*-анизидину в качестве единственного продукта реакции:

KNH₂ / NH₃ (жидк.); -Br⁻; KNH₂ / NH₃ (жидк.); KNH₂; K / NH₃ (жидк.); 1) NH₂⁻ 2) -ē

В реакцию $S_{RN}1$ вступают не только арилгалогениды, но и ряд других ароматических субстратов. Для солей арендиазония этот механизм будет рассмотрен ниже в разделе 15.8.

15.3. МЕХАНИЗМ $S_{RN}1$ В АЛИФАТИЧЕСКОМ НУКЛЕОФИЛЬНОМ ЗАМЕЩЕНИИ

Механизм радикально-нуклеофильного замещения реализуется и для некоторых случаев замещения у насыщенного атома углерода. Исторически *пара*-нитробензильные производные *п*-$NO_2C_6H_4CH_2Z$ были первыми соединениями, для которых был обнаружен $S_{RN}1$-подобный механизм замещения уходящей группы Z под действием самых разнообразных нуклеофильных реагентов (Н.Корнблюм, 1965). Анионы нитроалканов представляют собой типичные амбидентные нуклеофилы (см. гл.22, ч.3), которые могут алкилироваться как по углеродному, так и по кислородному центру:

$$R^1R^2C^{-}NO_2 + R^3CH_2X$$

$$R^1R^2C(NO_2)-CH_2R^3 \qquad R^1R^2C=N^{+}(O^{-})OCH_2R^3$$

С-алкилирование О-алкилирование

Алкилирование анионов нитроалканов под действием разнообразных алкилгалогенидов, аллилгалогенидов и бензилгалогенидов протекает по S_N2-механизму с участием исключительно кислородного центра этих амбидентных анионов (О-алкилирование), например:

$$(CH_3)_2\overset{\ominus}{C}-NO_2 + n\text{-}XC_6H_4CH_2Cl \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[\text{ДМФА; 0 °C}]{} (CH_3)_2C{=}N(\rightarrow O)OCH_2C_6H_4\text{-}X\text{-}n \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{t} (CH_3)_2C{=}N{-}OH + X{-}C_6H_4{-}CHO$$

$$(X = H, Cl, Br, CN, C(=O)R, Alk, CF_3)$$

Однако *пара*-нитробензилхлорид в реакции с натриевой солью 2-нитропропана образует продукт С-алкилирования с выходом 92% и только 6% продукта О-алкилирования. Это определенно указывает на изменение механизма реакции. Действительно, акцепторы электронов ингибируют реакцию С-алкилирования, а доля продукта О-алкилирования при этом сильно возрастает. Так, в присутствии 0,2 эквивалента 1,4-динитробензола как акцептора электрона выход продукта С-алкилирования уменьшается с 92 до 6%, а выход продукта О-алкилирования возрастает с 6 до 88%. Это позволяет предположить, что О-алкилирование анионов нитроалканов действительно протекает как S_N2-замещение у насыщенного атома углерода, тогда как для С-алкилирования реализуется альтернативный ион-радикальный цепной процесс, аналогичный $S_{RN}1$-механизму для замещения в ароматическом ряду:

$$O_2N{-}C_6H_4{-}CH_2Cl + (CH_3)_2CNO_2^{\ominus} \longrightarrow (CH_3)_2\dot{C}NO_2 + [O_2N{-}C_6H_4{-}CH_2Cl]^{\dot{-}}$$

$$[O_2N{-}C_6H_4{-}CH_2Cl]^{\dot{-}} \longrightarrow O_2N{-}C_6H_4{-}\dot{C}H_2 + Cl^{\ominus}$$

$$O_2N{-}C_6H_4{-}\dot{C}H_2 + (CH_3)_2CNO_2^{\ominus} \longrightarrow [O_2N{-}C_6H_4{-}CH_2{-}C(CH_3)_2{-}NO_2]^{\dot{-}}$$

$$O_2N-C_6H_4-CH_2-\underset{CH_3}{\overset{CH_3}{C}}-NO_2^{\ominus\bullet} + O_2N-C_6H_4-CH_2Cl \longrightarrow$$

$$\longrightarrow O_2N-C_6H_4-CH_2\underset{CH_3}{\overset{CH_3}{C}}-NO_2 + \left[O_2N-C_6H_4-CH_2Cl\right]^{\ominus\bullet}$$

Анион-радикал конечного продукта 2-(4-нитробензил)-2-нитропропана был обнаружен с помощью ЭПР-спектроскопии.

Конкуренция между $S_{RN}1$ и S_N2-механизмами в значительной степени зависит от природы уходящей группы (табл. 15.3). Уходящие группы — мягкие основания Льюиса — способствуют S_N2-механизму замещения, тогда как жесткие основания Льюиса в качестве уходящей группы делают предпочтительным $S_{RN}1$-механизм.

Таблица 15.3

Направление реакции *п*-$NO_2C_6H_4CH_2X$ с анионом 2-нитропропана в ДМФА в зависимости от природы уходящей группы X

X	Выход продукта, %		X	Выход продукта, %	
	С-алкилирование	О-алкилирование		С-алкилирование	О-алкилирование
$(CH_3)_3N^+$	93	0	TSO	40	32
C_6Cl_5COO	93	0	Br	17	65
Cl	92	6	I	7	81

Помимо анионов нитроалканов в качестве нуклеофильных агентов в алифатическом $S_{RN}1$-замещении могут быть использованы тиолят-($RS^{\ominus}$), нитрит-, сульфинат-($RSO_2^{\ominus}$), цианид-ионы, а также енолят-ионы. В этом случае в качестве интермедиатов также были зафиксированы соответствующие анион-радикалы.

Наиболее важной особенностью алифатического ион-радикального замещения является возможность замещения у третичного атома углерода. Известно (см. гл.9), что третичные алкилгалогениды инертны в реакциях S_N2 и вместо этого подвергаются элиминированию по механизму *E*2. Однако третичный *пара*-нитрокумилхлорид *п*-$NO_2C_6H_4C(CH_3)_2Cl$ и его производные легко взаимодействуют с самыми разнообразными нуклеофильными агентами по $S_{RN}1$-механизму:

$$p\text{-}O_2NC_6H_4C(CH_3)_2Cl \xrightarrow{(CH_3)_2CNO_2^{\ominus}} p\text{-}O_2NC_6H_4C(CH_3)_2C(CH_3)_2NO_2 \ (90\%)$$

$$p\text{-}O_2NC_6H_4C(CH_3)_2Cl \xrightarrow{^{\ominus}CH(COOC_2H_5)_2} p\text{-}O_2NC_6H_4C(CH_3)_2CH(COOC_2H_5)_2 \ (90\%)$$

$$p\text{-}O_2NC_6H_4C(CH_3)_2Cl \xrightarrow{NO_2^{\ominus}} p\text{-}O_2NC_6H_4C(CH_3)_2NO_2 \ (94\%)$$

$$p\text{-}O_2NC_6H_4C(CH_3)_2Cl \xrightarrow{CN^{\ominus}} p\text{-}O_2NC_6H_4C(CH_3)_2CN \ (85\%)$$

$$p\text{-}O_2NC_6H_4C(CH_3)_2Cl \xrightarrow{NHR^1R^2} p\text{-}O_2NC_6H_4C(CH_3)_2NR^1R^2 \ (90\%)$$

$$p\text{-}O_2NC_6H_4C(CH_3)_2Cl \xrightarrow{C_6H_5SO_2^{\ominus}} p\text{-}O_2NC_6H_4C(CH_3)_2SO_2C_6H_5 \ (95\%)$$

Все эти реакции проводились в ДМФА или ДМСО при УФ-облучении. Помимо *пара*-нитрокумилхлорида в такие реакции вступают и другие соединения с третичным атомом углерода: 4-(1-метил-1-нитроэтил)пиридин $NC_5H_4\text{-}C(CH_3)_2NO_2$, эфиры α-нитрокарбоновых кислот, α-нитронитрилы, 1,1-динитроалканы и циклоалканы, геминальные галогеннитроалканы (Н.Корнблюм):

$$(CH_3)_2C(NO_2)\text{-}COOC_2H_5 + (CH_3)_2C\text{-}NO_2^{\ominus} \xrightarrow{\text{ДМФА};\ h\nu} (CH_3)_2C(COOC_2H_5)\text{-}C(NO_2)(CH_3)_2 \quad (95\%)$$

$$1\text{-}CN\text{-}1\text{-}NO_2\text{-}C_5H_8 + (CH_3)_2C\text{-}NO_2^{\ominus} \xrightarrow{\text{ДМФА};\ h\nu} 1\text{-}CN\text{-}1\text{-}[C(CH_3)_2NO_2]\text{-}C_5H_8 \quad (84\%)$$

$$\text{1-бром-1-нитроциклогексан} + \text{нитронат-анион циклогексана}\ \xrightarrow{\text{ДМФА};\ h\nu}\ \text{1,1'-динитро-1,1'-бициклогексил}\quad (89\%)$$

$$(CH_3)_2C(NO_2)_2 + C_6H_5SO_2^{\ominus} \xrightarrow[\text{ДМФА, } 25\,^\circ C]{h\nu} C_6H_5SO_2{-}C(CH_3)_2{-}NO_2 \quad (81\%)$$

$$(CH_3)_2C(Cl){-}NO_2 + \text{енолят циклогексанона} \xrightarrow[\text{ДМФА, } 20\,^\circ C]{h\nu} \text{2-[C(CH}_3)_2NO_2\text{]циклогексанон} \quad (46\%)$$

$$(CH_3)_2C(Br){-}NO_2 + \overset{\ominus}{C}H(CN){-}COOC_2H_5 \xrightarrow[\text{ДМФА, } 25\,^\circ C]{h\nu} (CH_3)_2C(NO_2){-}CH(CN){-}COOC_2H_5 \quad (78\%)$$

Приведенные выше реакции лежат в основе синтеза полифункциональных соединений, а также α,β-непредельных нитрилов, сложных эфиров, кетонов и нитросоединений после отщепления HNO_2 при нагревании в ГМФТА при 120 °С.

15.4. БИМОЛЕКУЛЯРНЫЙ МЕХАНИЗМ ПРИСОЕДИНЕНИЯ – ОТЩЕПЛЕНИЯ S_NAR

Этот механизм является весьма распространенным и хорошо изученным. Такой способ замещения наиболее типичен для соединений, содержащих один, два или три сильных электроноакцепторных заместителя: NO_2, NO, RSO_2, N_2^+, CN, активирующих присоединение нуклеофильного агента, отчего и сам процесс называют реакцией активированного ароматического нуклеофильного замещения (символ S_NAr, Дж. Баннет, 1958).

В табл. 15.4 приведены некоторые примеры реакций активированного ароматического нуклеофильного замещения с участием самых разнообразных нуклеофильных агентов OH^-, OR^-, SR^-, RNH_2, R_2NH, NH_2NH_2 и др.

Связывание нуклеофильного реагента, как и при электрофильном замещении, первоначально происходит за счет межмолекулярного взаимодействия, ведущего к образованию ковалентной связи в σ-комплексе. Таким образом, S_NAr-механизм формально

Таблица 15.4

Реакции активированного ароматического нуклеофильного замещения

1. $O_2N{-}C_6H_3(NO_2){-}Cl + CH_3ONa \xrightarrow[\text{ДМСО–}CH_3OH;\ 60\ ^\circ C]{} O_2N{-}C_6H_3(NO_2){-}OCH_3$ (73%)

2. $O_2N{-}C_6H_4{-}Cl + C_6H_5O^{\ominus}K^{\oplus} \xrightarrow[H_2O;\ 150\ ^\circ C]{} O_2N{-}C_6H_4{-}O{-}C_6H_5$ (80%)

3. $C_6H_4(NO_2){-}Cl + NaOH \xrightarrow[H_2O;\ 150\ ^\circ C]{} C_6H_4(NO_2){-}OH$ (70%)

4. $O_2N{-}C_6H_2(NO_2)_2{-}Cl + C_6H_5NH_2 \xrightarrow[\text{бензол};\ 10\ ^\circ C]{} O_2N{-}C_6H_2(NO_2)_2{-}NH{-}C_6H_5$ (90%)

5. $C_6H_4(NO_2){-}F + HN(CH_2)_5 \xrightarrow[\text{этиленгликоль};\ 150\ ^\circ C]{} C_6H_4(NO_2){-}N(CH_2)_5$ (93%)

6. $O_2N{-}C_6H_3(NO_2){-}Cl + \overset{\ominus}{C}H(CN){-}COOC_2H_5 \xrightarrow[\text{ДМФА};\ 20\ ^\circ C]{} O_2N{-}C_6H_3(NO_2){-}CH(CN){-}COOC_2H_5$ (97%)

7. $O_2N{-}C_6H_3(NO_2){-}Cl + NH(CH_3)_2 \xrightarrow[H_2O;\ 100\text{–}130\ ^\circ C]{} O_2N{-}C_6H_3(NO_2){-}N(CH_3)_2$ (75%)

8. $O_2N{-}C_6H_3(Cl){-}Cl + CH_3O^{\ominus}Na^{\oplus} \xrightarrow[\text{ГМФТА};\ 100\ ^\circ C]{} O_2N{-}C_6H_3(Cl){-}OCH_3$ (78%)

9. $O_2N{-}C_6H_3(NO_2){-}I + C_6H_5S^{\ominus}Na^{\oplus} \xrightarrow[CH_3OH;\ 60\ ^\circ C]{} O_2N{-}C_6H_3(NO_2){-}SC_6H_5$ (89%)

10. $C_6H_4(NO_2){-}Cl + Na_2S_2 \xrightarrow[C_2H_5OH;\ 80\ ^\circ C]{} (NO_2)C_6H_4{-}S{-}S{-}C_6H_4(NO_2)$ (58–66%)

11. $O_2N-C_6H_3(NO_2)-SO_2CF_3 \xrightarrow[CH_3OH]{C_6H_5SNa;\ 20\ °C} O_2N-C_6H_3(NO_2)-S-C_6H_5$ (96%)

$\xrightarrow[CH_3OH]{CH_3ONa;\ 60\ °C} CH_3O-C_6H_3(NO_2)-SO_2CF_3$ (85%)

12. $O_2N-C_6H_3(NO_2)-Cl + KI \xrightarrow[ДМФА;\ 150\ °C]{} O_2N-C_6H_3(NO_2)-I$ (70%)

13. $O_2N-C_6H_3(NO_2)-Cl + NH_2-NH_2 \xrightarrow[C_2H_5OH;\ 80\ °C]{} O_2N-C_6H_3(NO_2)-NH-NH_2$ (83%)

подобен S_EAr-механизму электрофильного ароматического замещения, различие между ними заключается в том, что в S_NAr-процессах субстрат является акцептором, а атакующая частица — донором пары электронов. Для S_NAr-механизма также характерно образование σ-комплекса в качестве интермедиата, только в отличие от электрофильного замещения он несет не положительный, а отрицательный заряд. Анионные σ-комплексы часто называют комплексами Я. Мейзенгеймера, который в 1902 г. выделил в индивидуальном виде комплекс (VIII) 2,4,6-тринитрофенетола с метилат-ионом. Этот же комплекс образуется в реакции 2,4,6-тринитроанизола с этилат-ионом:

$$2,4,6-(NO_2)_3C_6H_2OC_2H_5 \xrightarrow{CH_3O^{\ominus}} \text{(VIII)} \xleftarrow{C_2H_5O^{\ominus}} 2,4,6-(NO_2)_3C_6H_2OCH_3$$

(VIII)

15.4.1. АНИОННЫЕ σ-КОМПЛЕКСЫ

Согласно рентгеноструктурным данным, в симметричном комплексе, изображенном формулой IX, все атомы углерода бензольного кольца и атомы азота всех трех нитрогрупп лежат в одной плоскости, а два атома кислорода метоксильных групп находятся в плоскости, перпендикулярной плоскости кольца. Валентный угол αC(6)–C(1)–C(2) равен тетраэдрическому (109 °), а угол β в перпендикулярной плоскости составляет 100 °. Распределение длин связей, представленное в формуле IX, указывает на значительную деформацию правильного шестиугольника и соответствует значительному вкладу *пара*-хиноидной структуры: длины связей C(2)–C(3), C(5)–C(6) и C(4)–NO_2 сильно укорочены по сравнению со связями C(3)–C(4); C(4)–C(5) и C(2)–NO_2:

(длины связи даны в Å)

(IX)

Анионные σ-комплексы представляют собой ярко окрашенные солеобразные соединения, стабильность которых достигается участием в делокализации заряда одной или нескольких электроноакцепторных группировок:

или

Если в *орто-* и *пара*-положении бензольного кольца находятся две или три сильные электроноакцепторные группировки (NO_2; SO_2R; CN) и уходящая группа «плохая» (Z = H, OR, OAr), то анионные σ-комлексы могут быть выделены или идентифицированы в растворе с помощью различных физико-химических методов (УФ, ЯМР). Решающую роль в определении структуры и стабильности σ-комплексов играет спектроскопия ПМР и ЯМР^{13}С.

Если уходящей группой Z оказывается атом галогена или группа OSO_2R, σ-комплекс зафиксировать не удается, так как он быстро распадается с образованием конечных продуктов. При наличии в кольце только одной активирующей группы σ-комплекс, как правило, также не поддается прямому наблюдению, по-видимому, вследствие низкой стабильности.

При тщательном исследовании строения анионных σ-комплексов с помощью методов, пригодных для изучения быстрых реакций, было установлено, что во многих случаях анионному 1,1-σ-комплексу (*ипсо*-комплексу) предшествует другой, изомерный ему σ-комплекс. В этом изомерном σ-комплексе нуклеофильный агент находится при незамещенном атоме углерода в *мета*-положении по отношению к уходящей группе. Такой комплекс впервые был зафиксирован при взаимодействии 2,4,6-тринитроанизола с метилат-ионом в ДМСО:

OCH_3 O_2N NO_2 ⊖ H OCH_3 NO_2 $\xleftarrow{\ominus OCH_3}$ ДМСО быстро; OCH_3 O_2N 6 1 2 NO_2 5 3 4 NO_2; $\xrightarrow{\ominus OCH_3}$ ДМСО медленно; CH_3O OCH_3 O_2N NO_2 ⊖ NO_2

1,3-σ-комплекс Сервиса 1,1-σ-комплекс Мейзенгеймера

Присоединение метилат-иона протекает обратимо по двум направлениям: быстро — в положении 3, с образованием термодинамически менее стабильного 1,3-σ-комплекса (комплекс К.Сервиса) и медленно — в положении 1, с образованием более стабильного 1,1-σ-комплекса Мейзенгеймера. Первый преобладает при кинетическом, второй — при термодинамическом контроле реакции. Более высокую стабильность 1,1-σ-комплексов связывают с уменьшением стерического напряжения вследствие вывода алкокси-группы или другой группы Z из копланарности с нитрогруппами в *орто*-положении. При отщеплении уходящей группы из 1,1-σ-комплекса образуется конечный продукт замещения.

Подобно тому как в электрофильном ароматическом замещении в качестве модели переходного состояния используется ка-

тионный комплекс — аренониевый ион (см. гл.13), подходящей моделью для переходного состояния S_NAr-механизма является 1,1-σ-комплекс Мейзенгеймера. Данные разнообразных кинетических исследований, включающие анализ влияния природы уходящей группы, заместителей, нуклеофильного агента, основного катализа и растворителя находятся в соответствии со следующей схемой механизма S_NAr:

$$\text{Z-C}_6\text{H}_4\text{-X} + \text{Nu}^{\ominus} \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} \text{(присоединение)} \; [\text{Z,Nu-σ-комплекс}]^{\ominus} \xrightarrow[\text{(отщепление)}]{k_2} \text{Nu-C}_6\text{H}_4\text{-X} + \text{Z}^{\ominus}$$

В некоторых случаях с помощью спектрофотометрического метода остановленной струи удалось в одном процессе раздельно наблюдать две последовательные стадии образования 1,1-σ-комплекса и его разложение на конечные продукты. Лимитирующей стадией, определяющей скорость всего процесса, в большинстве случаев оказывается образование новой связи с нуклеофильным агентом в σ-комплексе, а не разрыв старой связи C-Z. Этот вывод основывается прежде всего на противоположном по сравнению с алифатическим нуклеофильным замещением влиянием природы уходящей группы Z. Как уже было отмечено ранее в главе 9, в S_N2-реакциях алкилгалогенидов скорость реакции уменьшается в ряду I > Br > Cl >> F. В реакциях ароматического нуклеофильного замещения S_NAr обычно наблюдается прямо противоположная последовательность F >> Cl > Br ~ I. Поскольку энергия гетеролитического разрыва связи углерод–галоген наибольшая для связи C-F, это означает, что разрыв связи C-Z при S_NAr-механизме, как правило, не определяет скорость всего процесса. Известны, однако, случаи, когда именно разрыв старой связи в анионном σ-комплексе определяет скорость реакции (см. следующий раздел). Наиболее веским аргументом в пользу двухстадийного механизма замещения служит тот факт, что при замещении галогена в реакции моно-, ди- и тринитроарилгалогенидов под действием первичных и вторичных аминов наблюдается общий основной катализ или бифункциональный катализ, при этом роль основания играет сам амин:

$$O_2N\text{-}C_6H_3(NO_2)\text{-}X + R_2NH \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} O_2N\text{-}[C_6H_3(NO_2)]^{\ominus}(X)\text{-}\overset{\oplus}{N}HR_2 \;(X) \xrightarrow{R_2NH} \xrightarrow{k_2} O_2N\text{-}C_6H_3(NO_2)\text{-}NR_2 + R_2\overset{\oplus}{N}H_2X^{\ominus}$$

15.4.2. КИНЕТИКА РЕАКЦИИ И КАТАЛИЗ ОСНОВАНИЯМИ

Если применить принцип стационарности ($k_{-1} >> k_1$) $\frac{d[M]}{dt} = 0$ (см. гл. 3, ч. 1) к реакции, идущей через промежуточное образование малоустойчивого комплекса Мейзенгеймера (М), то для схемы

$$ArZ + Nu^{\ominus} \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} M \xrightarrow{k_2} ArNu + Z^{\ominus}$$

получим следующее кинетическое выражение:

$$\text{скорость} = \frac{k_1 k_2}{k_{-1} + k_2} [ArZ] [Nu^-]. \quad (15.2)$$

Это выражение строго соответствует реакции второго кинетического порядка с наблюдаемой (т.е. измеряемой на опыте) константой скорости:

$$k_{\text{набл}} = \frac{k_1 k_2}{k_{-1} + k_2}.$$

Больше из этого уравнения ничего извлечь нельзя. Например, измеряя $k_{\text{набл}}$, мы не можем ответить на вопрос: какая стадия лимитирует скорость — образование интермедиата М (тогда $k_2 > k_{-1}$) или его диссоциация (тогда $k_{-1} > k_2$)? Из одних лишь кинетических измерений мы даже не смогли бы сказать, образуется ли вообще комплекс Мейзенгеймера или реакция идет как согласованный процесс, в котором М является не интермедиатом, а переходным состоянием.

Однако исследование основного катализа, проведенное для реакций активированных ароматических субстратов с первичными и вторичными аминами, позволяет ответить на эти вопросы.

В реакциях такого типа интермедиат Мейзенгеймера (X) является цвиттерионом. Следовательно, на второй стадии реакции, чтобы получился нейтральный N,N-замещенный анилин, этот интермедиат должен потерять не только уходящую группу Z, но и протон, откуда автоматически следует возможность катализа реакции основаниями В. Отщепление $H^{\oplus}$ может быть согласованным (*E*2) или стадийным (*E*1*cB*) процессом (см. гл. 3), но в обоих случаях скорость этого процесса пропорциональна k_3 [B]. Тогда уравнение (15.2) превращается в уравнение (15.3):

$$\text{скорость} = \frac{k_1 \{k_2 + k_3 [B]\}}{k_{-1} + k_2 + k_3 [B]} [ArZ][R_2NH]. \quad (15.3)$$

Если скорость определяется первой стадией ($k_{-1} << \{k_2 + k_3 [B]\}$, то

$$\text{скорость} = k_1 [ArZ] [R_2NH]. \quad (15.4)$$

Если скорость определяется стадией диссоциации М, то

$$\text{скорость} = \left\{\frac{k_1 k_2}{k_{-1}} + \frac{k_1 k_3}{k_{-1}}[B]\right\}[\mathrm{ArZ}][\mathrm{R_2NH}]. \qquad (15.5)$$

Последнее выражение можно записать в более простой форме:

$$k_{\text{набл}} = k + k'\,[\mathrm{B}]. \qquad (15.6)$$

Такая кинетика наблюдалась во многих случаях, если Z была плохой уходящей группой (и поэтому $k_{-1} >> k_2$). Например, реакция 2,4-динитродифенилового спирта с пиперидином катализируется ионами OH^-. При низких концентрациях OH^- наблюдается заметный каталитический эффект, а дальнейшее добавление NaOH больше не увеличивает скорость. Это значит, что без OH^- комплекс Мейзенгеймера быстрее отщепляет нейтральную молекулу пиперидина, а не фенолят-ион (т.е. $k_{-1} > k_2$). При добавлении основания бывшая медленной стадия отщепления PhO^- начинает катализироваться (уравнения (15.5) и (15.6)) и в конце концов становится быстрее первой стадии. Теперь кинетика реакции подчиняется уравнению (15.4), в которое не входит концентрация основания. Пиперидин и сам как основание может катализировать реакцию, тогда

$$\text{скорость} = k\,[\mathrm{ArZ}]\,[\mathrm{R_2NH}] + k'[\mathrm{ArZ}]\,[\mathrm{R_2NH}]^2. \qquad (15.7)$$

Наблюдение основного катализа S_NAr-реакций с первичными или вторичными аминами в качестве нуклеофилов доказывает, что комплекс Мейзенгеймера действительно образуется, так как протон может отщепляться только от реального интермедиата.

Выше уже отмечалось, что в тех реакциях, где скорость определяется первой стадией, галогениды как уходящие группы (Z) располагаются в ряд F >> Cl > Br > I. Бывают, однако, случаи, что сам входящий нуклеофил (Nu) является настолько хорошей уходящей группой (увеличивающей k_{-1}), что определяющей скорость становится вторая стадия (k_2). Тогда ряд галогенов может обратиться, например:

2-Hal-1,4-динитробензол (Hal, NO_2, NO_2) + KI ⇌ анионный σ-комплекс (Hal, I, NO_2, NO_2) ⟶ I-динитробензол (NO_2, NO_2) + $Hal^{\ominus}$

Hal	F	Cl	Br
Относительная скорость	1	17	2 000

Вторая стадия определяет также скорости реакции 2,4-динитро- и 2,4,6-тринитрогалогенбензолов с енолят-ионами малонового, ацетоуксусного и циануксусного эфиров. Анионные σ-комплексы, образующиеся из этих нуклеофилов, очень устойчивы (константы устойчивости $k_{уст} \approx 10^6$ л/моль). В ходе реакции они сначала накапливаются в растворе (k_1 велика) и постепенно исчезают при высоких степенях превращения. К таким реакциям принцип стационарных концентраций ($d[M]/dt = 0$) неприменим.

15.4.3. КОМПЛЕКСЫ МЕЙЗЕНГЕЙМЕРА В ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ

В настоящее время с помощью ЯМР- и УФ-спектроскопии идентифицированы и охарактеризованы сотни анионных 1,1-σ-комплексов Мейзенгеймера 1,3-динитробензола, 1,3,5-тринитробензола, полинитрозамещенных производных нафталина, а также 1,3,5-тризамещенных сульфонов ряда бензола с гидроксид-, алкоксид-, енолят-ионами, CCl_3^-, $R_3Э^-$ и даже фторид- и гидрид-ионами:

1,3,5-$(NO_2)_3C_6H_3$ + $CH_3O^\ominus$ $\xrightleftharpoons{ДМСО-CH_3OH}$ σ-комплекс (H, OCH_3; O_2N, NO_2, NO_2; ⊖)

1,3,5-$(F_3CSO_2)_3C_6H_3$ + $CH_3O^\ominus$ $\xrightleftharpoons{ДМСО-CH_3OH}$ σ-комплекс (H, OCH_3; F_3CSO_2, SO_2CF_3, SO_2CF_3; ⊖)

1,3-$(NO_2)_2C_6H_4$ + $\overset{\ominus}{C}H_2-C(=O)-CH_3$ $\xrightleftharpoons{ДМСО\ или\ ТГФ}$ σ-комплекс (H, $CH_2C(=O)-CH_3$; NO_2, NO_2; ⊖)

1,3,5-$(NO_2)_3C_6H_3$ + $\overset{\ominus}{C}H(COOC_2H_5)_2$ $\xrightleftharpoons{ДМСО}$ σ-комплекс (H, $CH(COOC_2H_5)_2$; O_2N, NO_2, NO_2; ⊖)

$$O_2N,\ NO_2,\ NO_2 \; + \; CN^{\ominus} \;\underset{}{\overset{(CH_3)_3COH}{\rightleftharpoons}}\; H,\ CN,\ O_2N,\ NO_2,\ \ominus,\ NO_2$$

$$O_2N,\ NO_2,\ NO_2 \; + \; {}^{\ominus}O\text{-}C_6H_5 \;\overset{\text{ДМСО}}{\rightleftharpoons}\; H,\ O,\ O_2N,\ NO_2,\ \ominus,\ NO_2 \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{{}^{\ominus}O\text{-}C_6H_5}\; OH,\ H,\ O_2N,\ NO_2,\ \ominus,\ NO_2$$

$$O_2N,\ NO_2,\ NO_2 \; + \; CCl_3COOH \;\xrightarrow{\text{ДМСО}}\; H,\ CCl_3,\ O_2N,\ NO_2,\ \ominus,\ NO_2 \; + \; CO_2$$

$$O_2N,\ NO_2,\ NO_2 \; + \; KF \;\xrightarrow[\text{ТГФ или } CH_3CN]{\text{18-краун-6}}\; H,\ F,\ O_2N,\ NO_2,\ \ominus,\ NO_2$$

$$O_2N,\ NO_2,\ NO_2 \;\underset{\text{ТГФ}}{\overset{(C_4H_9)_3\ SnH;\ \overset{\oplus}{N}(CH_3)_4F^{\ominus}}{\rightleftharpoons}}\; H,\ H,\ O_2N,\ NO_2,\ \ominus,\ NO_2$$

$$O_2N,\ NO_2,\ NO_2 \; + \; (CH_3)_3SnLi \;\xrightarrow[\text{ТГФ; } -10\ ^{\circ}C]{}\; H,\ Sn(CH_3)_3,\ O_2N,\ NO_2,\ \ominus,\ NO_2$$

В качестве источника енолят-ионов кетонов могут быть использованы также ртутьорганические или оловоорганические производные общей формулы $(RCOCH_2)_2Hg$ и $RCOCH_2Sn(CH_3)_3$.

Гидрид-ион является очень плохой уходящей группой, и это препятствует распаду анионного σ-комплекса с образованием продукта замещения. Тем не менее такие комплексы могут быть окислены под действием брома, $K_3Fe(CN)_6$, катионов тропилия и трифенилметила. Это открывает удобный способ синтеза целого ряда соединений, получение которых другими способами сопряжено со значительными трудностями:

Cl_3C, H, O_2N, NO_2, ⊖, NO_2 $\xrightarrow[\text{ДМСО}]{Br_2}$ CCl_3, O_2N, NO_2, NO_2

H, CH_2COCH_3, O_2N, NO_2, ⊖, NO_2 $\xrightarrow[\text{ТГФ}]{K_3[Fe(CN)_6]}$ $CH_2C(=O)CH_3$, O_2N, NO_2, NO_2

H, CN, F_3CSO_2, SO_2CF_3, ⊖, SO_2CF_3 $\xrightarrow{Br_2}$ CN, F_3CSO_2, SO_2CF_3, SO_2CF_3

H, $CH_2C(=O)R$, O_2N, NO_2, ⊖, NO_2 $\xrightarrow{C_7H_7^{\oplus}\ BF_4^{\ominus}}$ $CH_2C(=O)R$, O_2N, NO_2, NO_2

Образование изомерных 1,3-анионных σ-комплексов Сервиса делает понятным некоторые случаи аномального, так называемого кинезамещения, при котором нуклеофильный агент присоединяется не к тому атому углерода, где находилась уходящая группа. Классическим примером такого рода является реакция В. Рихтера — превращение *пара*-замещенных нитробензолов в

мета-замещенные бензойные кислоты под действием цианистого калия в этаноле:

$(X = H, Alk, Hal, SO_3H)$.

Другим интересным примером ароматического нуклеофильного замещения, протекающим по механизму присоединения — отщепления, является перегруппировка Смайлса *орто*-метилдиарилсульфонов в сульфиновые кислоты в присутствии *н*-бутиллития. Эта внутримолекулярная перегруппировка включает образование спироциклического карбанионного σ-комплекса, распад которого приводит к соли сульфиновой кислоты (В. Трус):

Тщательное изучение механизма этой перегруппировки (В.Н. Дрозд) позволило установить более сложный характер наблюдаемых превращений. Помимо сульфиновых кислот в продуктах перегруппировки в значительном количестве были обнаруже-

ны производные дигидротиоксантендиоксидов. Так, при обработке фенилмезитилсульфона бутиллитием в эфире или ТГФ помимо 2-бензил-4,6-диметилбензолсульфиновой кислоты из изомерного σ-комплекса образуется трициклическое гетероциклическое соединение:

н-C_4H_9Li
эфир

1.CO_2
2.H_2O

KOH; t°
HOH

В этой реакции аномальные продукты также образуются не из 1,1-σ-комплекса, а из изомерного ему анионного 1,2-σ-комплекса. В настоящее время термин «перегруппировка Смайлса» объединяет целую группу родственных превращений, описываемых уравнением

Ключевой стадией такого рода изомеризации является образование анионных спирокомплексов Мейзенгеймера, как это имеет место в нижеприведенном примере синтеза производного бензотиазина, где X = S, а Y = NR:

15.4.4. ОРИЕНТАЦИЯ ПРИ МЕХАНИЗМЕ S_NAr

Ориентацию замещения по механизму S_NAr обычно изучают на полигалогенбензолах, в которых один из атомов углерода бензольного кольца связан с заместителем X, ориентирующий эффект которого необходимо исследовать, а все другие атомы углерода бензольного кольца — с атомами галогена. Удобными объектами для выяснения ориентации являются пентафторфенильные соединения C_6F_5X, так как, во-первых, в большинстве случаев в реакциях S_NAr фтор замещается легче, чем другие галогены, а во-вторых, полифтороароматические соединения относятся к типу активированных субстратов.

Как и следовало ожидать, заместители, ориентирующие электрофильное замещение S_NAr в *орто-* и *пара*-положение, ориентируют нуклеофильное замещение S_NAr в *мета*-положение. Наоборот, заместители, являющиеся в S_EAr-реакциях *мета*-ориентантами, в реакциях S_NAr проявляют *орто-пара*-ориентирующее действие. Например, пентафторнитробензол при реакции с аммиаком образует с суммарным выходом 95% смесь 2-нитро-3,4,5,6- и 4-нитро-2,3,5,6-тетрафторанилинов:

$$C_6F_5NO_2 \xrightarrow{NH_3} \text{2-}NH_2\text{-}C_6F_4NO_2 + \text{4-}NH_2\text{-}C_6F_4NO_2$$

Группы $-NH_2$, $-OCH_3$, $-O^{\ominus}$, а также CH_3- преимущественно ориентируют замещение в *мета*-положение:

$$C_6F_5NH_2 + CH_3O^{\ominus} \longrightarrow \text{3-}CH_3O\text{-}C_6F_4NH_2$$

(основной продукт)

Фтор, а также другие галогены являются *мета*-ориентантами (в S_EAr-реакциях *орто-пара*-ориентанты), причем *мета*-ориентирующее влияние фтора больше, чем у водорода, что видно из следующих примеров:

$$C_6F_5H + CH_3O^{\ominus} \longrightarrow \text{4-}CH_3O\text{-}C_6F_4H$$

$$\text{1,2,3,5-}C_6H_2F_4 + CH_3O^{\ominus} \longrightarrow \text{1,2,5-}F_3\text{-3-}CH_3O\text{-}C_6H_2$$

$$\text{1,2,4-}C_6H_3F_3 + CH_3O^{\ominus} \longrightarrow \text{1,4-}F_2\text{-2-}CH_3O\text{-}C_6H_3$$

В разделе 15.5 мы рассмотрим интерпретацию региоселективности реакций S_NAr с точки зрения теории молекулярных орбиталей. Однако предварительно следует подчеркнуть, что ориентация нуклеофильного замещения чрезвычайно чувствительна к пространственным эффектам. Ярким примером является реакция 2,5-динитро-*мета*-ксилола с водным аммиаком. При нагревании в запаянной трубке происходит замещение нитрогруппы в положении 2, пространственно блокированном двумя *орто*-метильными заместителями, а не в пространственно свободном положении 5:

NO_2 2 CH_3 CH_3 1 3 6 4 5 NO_2 $\xrightarrow{NH_3}$ NH_2 CH_3 CH_3 NO_2 + HNO_2.

Причина состоит в том, что нитрогруппа в положении 2 выведена из плоскости бензольного кольца и поэтому не может стабилизировать комплекс Мейзенгеймера, образовавшийся путем атаки NH_3 в положение 5. Другими словами, 2-NO_2-группа «выключена» из активации кольца, в то время как группа в положении 5 активирует замещение. По аналогичной причине в 2,3-динитротолуоле замещается нитрогруппа в положении 2:

CH_3 NO_2 NO_2 $\xrightarrow{NH_3}$ CH_3 NH_2 NO_2

Точно так же можно объяснить тот факт, что в хлорнитродуроле, формула которого приведена ниже, нитрогруппа не оказывает активирующего влияния на замещение хлора в *пара*-положении:

NO_2 H_3C CH_3 H_3C CH_3 Cl — неактивен в реакциях S_NAr

15.4.5. ВИКАРИОЗНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ

Обычно в реакциях нуклеофильного ароматического замещения, независимо от их механизма (S_NAr, $S_{RN}1$, аринового и т.д.), происходит замещение галогена или иной нуклеофугной группы. Атом водорода не замещается в анионных комплексах, где уходящей группой является гидрид-ион, поскольку отщепление гидрид-иона идет слишком медленно по сравнению с диссоциацией комплекса на исходные реагенты. Чтобы получить продукт замещения водорода, необходимо найти путь легкого удаления водорода из σ-комплекса, содержащего в геминальном узле H и Nu. Одним из таких путей является использование в качестве нуклеофилов α-хлоркарбанионов. Например, такой карбанион, образующийся из хлорметилфенилсульфона в суперосновной среде раствора KOH в безводном ДМСО ($H_- = 26$; гл. 3), замещает водород в нитробензоле, причем замещение ориентируется в активированные *орто-* и *пара*-положения (М. Макоша):

$$ClCH_2SO_2Ph \underset{(H_-\sim 26)}{\overset{ДМСО/KOH}{\rightleftharpoons}} Cl{-}\overset{\ominus}{\ddot{C}}HSO_2Ph\ K^{\oplus} + H_2O$$

$$C_6H_5NO_2 + Cl\overset{\ominus}{\ddot{C}}HSO_2Ph \longrightarrow p\text{-}O_2NC_6H_4CH_2SO_2Ph + o\text{-}O_2NC_6H_4CH_2SO_2Ph$$

В результате реакции образуются продукты, содержащие группу CH_2SO_2Ph, а не $CHClSO_2Ph$. Из этого легко вывести механизм реакции, особенностью которого является наличие стадии отщепления хлорводорода от первоначального анионного σ-комплекса. Водород из геминального узла анионного σ-комплекса отщепляется не в виде гидрид-иона, а в виде протона:

$$C_6H_5NO_2 + Cl\overset{\ominus}{\ddot{C}}HSO_2Ph \longrightarrow \underset{\text{анионный σ-комплекс}}{[{}^{\ominus}O(O^{\ominus})\overset{\oplus}{N}{=}C_6H_5(H)(CHClSO_2Ph)]} \xrightarrow[-HCl]{B^{\ominus}} [{}^{\ominus}O(O^{\ominus})\overset{\oplus}{N}{=}C_6H_4{=}CHSO_2Ph] \xrightarrow{H^+} p\text{-}O_2NC_6H_4CH_2SO_2Ph$$

анионный σ–комплекс

В 1,3,5-тринитробензоле можно заменить все три атома водорода:

$$\text{1,3,5-}(O_2N)_3C_6H_3 \xrightarrow[\text{KOH, ДМСО}]{ClCH_2SO_2Ph} \text{2,4,6-}(PhSO_2CH_2)_3\text{-1,3,5-}(O_2N)_3C_6$$

Ввиду того, что вместо «нормального» отщепления $H^{\ominus}$ происходит отщепление $H^{\oplus}$, а уходящим нуклеофилом является анион $Cl^{\ominus}$, расположенный не в геминальном узле анионного σ-комплекса, а в боковой цепи, этот тип замещения получил название ***викариозного нуклеофильного замещения*** (от англ. *vicarious* — действующий вместо другого, по уполномочению).

Викариозное нуклеофильное замещение можно использовать для алкилирования нитробензола реагентами, являющимися достаточно сильными CH-кислотами, чтобы давать заметную концентрацию карбанионов в данной среде (например, в смеси ДМСО–КОН). Эти карбанионы должны содержать в α-положении группу X (не обязательно Cl), способную отщепляться в виде HX от промежуточного σ-комплекса:

$$C_6H_5NO_2 + RCH(X){-}Y \xrightarrow[2.\ H^{\oplus}]{1.\ B^{\ominus}} p\text{-}O_2NC_6H_4RCHY + o\text{-}O_2NC_6H_4CH(R){-}Y$$

Y (ацидифицирующие группы) = SO_2Ph, $SO_2C(CH_3)_3$, SO_2OPh, SO_2NR_2, SOPh, $P(OPh)_2$, $P(OEt)_2$, CN, COOR и т.д.;
X (нуклеофуг) = Cl, PhS, PhO, CH_3O и др.;
R = H, Alk, Ar, PhS, Cl (в $CHCl_3$).

15.4.6. АКТИВАЦИЯ ГАЛОГЕНАРЕНОВ В РЕАКЦИЯХ S_NAr С ПОМОЩЬЮ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ С ПЕРЕХОДНЫМИ МЕТАЛЛАМИ

Неактивные галогенарены можно активировать в реакции типа S_NAr с помощью металлокомплексных гомогенных катализаторов. Например, в присутствии $(C_6H_6)Rh(C_5Me_4Et)(BF_4)_2$ (XI) фторбензол реагирует со спиртами в нитрометане при 80 °C, образуя анизол с выходом 87%. Процесс является каталитическим. В ходе реакции вначале бензольный π-лиганд в родиевом катализаторе (XI)

замещается на фторбензол, при этом образуется новый π-комплекс (XII). В этом комплексе π-электронная плотность стянута с бензольного кольца на атом родия, благодаря чему фтор легко замещается по механизму S_NAr даже такими слабыми нуклеофилами, как спирты. Реакцию можно представить следующей схемой:

(XI) + C_6H_5F $\xrightarrow[-C_6H_6]{CH_3NO_2,\ 80\ ^\circ C}$ (XII) $\xrightarrow{CH_3OH}$ [C_6H_5OMe–Rh^{2+}(Me,Me,Me,Et,Me-циклопентадиенил)] $\xrightarrow{C_6H_6}$ (XI) + C_6H_5OMe (87%)

Образование π-комплекса (XII) активирует фтор к нуклеофильному замещению в такой же степени, как введение в бензольное кольцо трех нитрогрупп в положения 2,4,6.

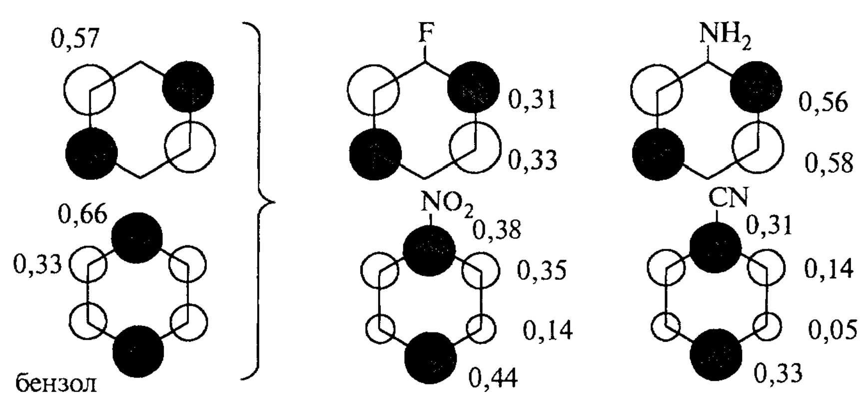
15.5. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОРБИТАЛИ АРЕНОВ В РЕАКЦИЯХ ПРИСОЕДИНЕНИЯ–ОТЩЕПЛЕНИЯ

В первой стадии замещения по механизму присоединения – отщепления S_NAr, которая в большинстве случаев определяет скорость реакции (см. предыдущий раздел), происходит взаимодействие несвязывающей орбитали нуклеофила с НСМО арена. Если встать на точку зрения, что реакционная способность аренов, по крайней мере частично, определяется его молекулярными свойствами в статическом нереагирующем состоянии, то можно полагать, что скорость и ориентация замещения должны зависеть от формы НСМО арена. В главе 13 мы показали, что такой подход оказывается эффективным при объяснении электрофильного ароматического замещения, а теперь применим его к нуклеофильному замещению S_NAr, медленной стадией которого является атака нуклеофила на π-систему арена.

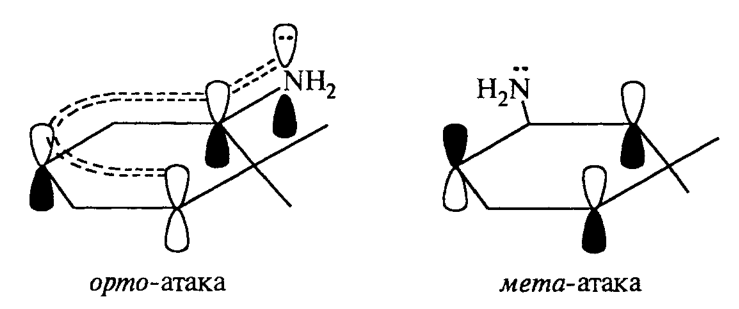
В молекуле незамещенного бензола имеется два вырожденных π-ВЗМО и два вырожденных π-НСМО (гл.2). Введение заместителя Z приводит к тому, что оба вырождения снимаются (в большей или меньшей степени в зависимости от природы Z), так что в C_6H_5Z уже имеется только одна π-ВЗМО и одна π-НСМО. В главе 13 уже было сказано, что форма π-ВЗМО зависит от того, относится ли Z к заместителям I или II рода, т.е. является ли он π-донором или π-акцептором: если Z — π-донорный заместитель, то π-ВЗМО имеет узел, проходящий через противоположные (параллельные) связи *орто*-С-*мета*-С, а если Z — π-акцепторный заместитель, то узел проходит через Z, *ипсо*-С и *пара*-С. Подобное правило справедливо и для π-НСМО-замещенных бензолов. Когда Z является π-донором, одна из узловых плоскостей (в бензоле каждая НСМО имеет по две узловых плоскости) проходит через Z, *ипсо*-С и *пара*-С, а вторая — через середину противоположных связей между *орто*-С и *мета*-С. Однако если Z π-акцептор, то узловые плоскости проходят через противоположные связи *ипсо*-С — *орто*-С и *мета*-С — *пара*-С.

Уже сама форма НСМО показывает, что атака нуклеофила в том случае, если Z — π-донорный заместитель (т.е. заместитель типа +М), должна идти только в *орто*- и *мета*-положения, но не в *ипсо*- и не в *пара*-положения, так как плотность НСМО на *ипсо*- и *пара*-атомах углерода равна нулю. В случае электроноакцепторных заместителей (типа –М) плотность НСМО имеется на всех углеродных атомах бензольного кольца, и поэтому принципиально возможна и *пара*-, и *мета*-, и *орто*-, и *ипсо*-атака.

В какое положение атака более вероятна? Чтобы разобраться в этом, необходимо знать коэффициенты, с которыми *р*-АО каждого атома углерода входят в линейную комбинацию, описывающую НСМО. Эти коэффициенты рассчитываются квантово-химическими методами, и для некоторых замещенных бензолов они имеют величину, указанную на приведенных ниже диаграммах:



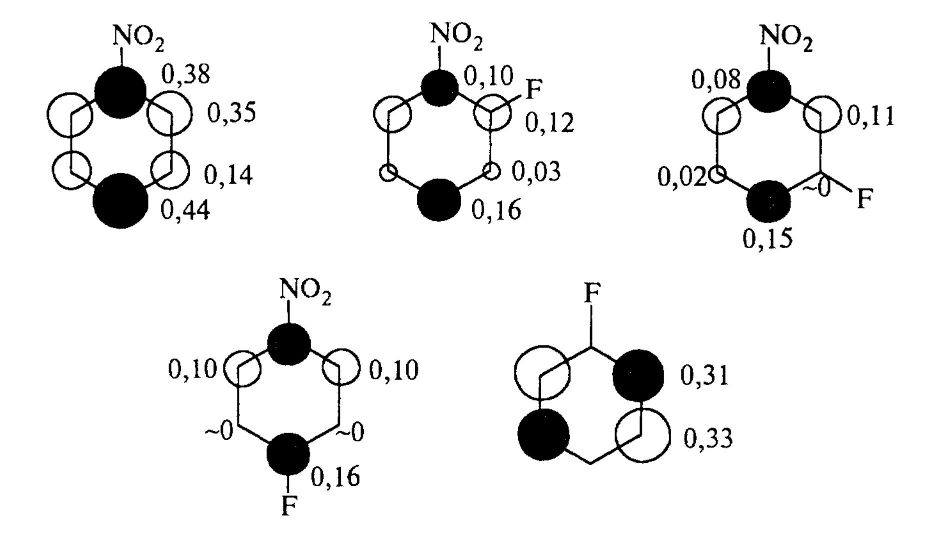
Из этих диаграмм следует, что коэффициенты имеют наибольшие значения в *мета*-положении для π-донорных и в *пара*-положении для π-акцепторных групп, что вполне соответствует ориентирующему влиянию заместителей в реакциях нуклеофильного ароматического замещения. Однако для Z = F и NH_2 коэффициент НСМО для *мета*-положения лишь немного выше, чем для *орто*-положения и, казалось бы, *орто*- и *мета*-атака должны быть равновероятными. Чтобы объяснить преимущество *мета*-атаки, необходимо рассмотреть относительную стабильность образующихся анионных σ-комплексов. Такой комплекс в случае *орто*-атаки будет в значительной степени дестабилизирован из-за отталкивания между неподеленной парой азота и пентадиенильной π-системой анионного σ-комплекса. При атаке в *мета*-положение такая дестабилизация невозможна, поскольку ВЗМО пентадиенильного аниона имеет узел (нулевую электронную плотность) как раз на *мета*-атомах углерода σ-комплекса:



орто-атака *мета*-атака

Если Z = NO_2 или CN (см. приведенную выше диаграмму), то в принципе нуклеофил может атаковать *пара*- или *ипсо*-положение. *пара*-Атака по величине орбитальных коэффициентов более вероятна, но зато в *ипсо*-σ-комплексе легко происходит отщепление Z (при наличии активирующих групп, например, NO_2 в *орто*- или *пара*-положении), так как NO_2^-, CN^- и другие подобные заместители являются хорошими уходящими группами (хорошими нуклеофугами), а гидрид-ион, который должен отщепиться от *пара*-σ-комплекса, относится к «исключительно плохим» уходящим группам. Атака нуклеофила в соответствии с орбитальными коэффициентами предпочтительно будет идти в *пара*-положение, но затем от *пара*-σ-комплекса будет отщепляться не H^-, а только что присоединившийся нуклеофил, т.е. фактически реакции не будет. Образование 1,3-комплексов Сервиса, по-видимому, также связано с высоким орбитальным коэффициентом на атоме C_3.

Теперь рассмотрим форму и коэффициенты НСМО дизамещенных бензолов, содержащих один заместитель π-акцепторного типа и один заместитель π-донорного типа. В качестве примера возьмем изомерные фторнитробензолы. В главе 13 мы говорили, что при одновременном наличии донорного и акцепторного заместителей форма ВЗМО арена определяется донорным заместителем. В противоположность этому форма НСМО определяется акцепторной группой. Это видно из приведенных ниже диаграмм:



Из диаграмм следует, что в *орто*- и *пара*-фторнитробензолах плотность π-НСМО наибольшая у атома углерода, связанного с фтором, а в *мета*-изомере на этом атоме углерода плотность π-НСМО практически равна нулю. Это хорошо согласуется с сильным *орто-пара*-активирующим влиянием нитрогруппы при замещении галогена.

15.6. МЕХАНИЗМ ANRORC

Механизм ANRORC — эти механизм раскрытия цикла при присоединении нуклеофильного агента с последующей рециклизацией.

Нуклеофильное замещение в гетероциклических соединениях нередко сопровождается раскрытием цикла с последующей циклизацией, так что конечный результат оказывается таким же, как при нормальном или кине-замещении. Первоначально такой

механизм был установлен и доказан с помощью меченых атомов для производных пиримидина (Х. Ван-дер-Плас, 1970). 2-Бром-4-фенилпиримидин, содержащий в кольце два атома ^{15}N, реагирует с KNH_2 в жидком аммиаке только на 15% по обычному механизму присоединения — отщепления S_NAr с образованием 2-амино-4-фенилпиримидина, сохраняющего оба меченых атома азота в цикле. Главным направлением (85%) является присоединение амид-аниона в положение 6 с последующим раскрытием цикла и рециклизацией, приводящим к 2-амино-4-фенилпиримидину, содержащему ^{15}N в аминогруппе:

C_6H_5, N^*, Br, N^* — $NH_2^{\ominus}$ ⇌ C_6H_5, N^*, Br, NH_2, N^* ⊖ — $-Br^{\ominus}$ → C_6H_5, N^*, H_2N, N^* (15%)

⇅ $NH_2^{\ominus}$

C_6H_5, $^*N^{\ominus}$, NH_2, Br, N^*, H → [C_6H_5, N^*=C, CH, CH, Br, C, $N^{\ominus *}$, NH_2] — $-Br^{\ominus}$ → [C_6H_5, N^*, C, $^*N$, NH_2, H] →

→ [C_6H_5, N^*, $^{\ominus}N^*$, $N^{\oplus}$, H_2] → C_6H_5, N^*, H_2N^*, N (85%)

Такой механизм нуклеофильного замещения в ароматическом ряду получил название ANRORC-механизма (addition of Nucleophile followed by Ring Opening and Ring Closure). Этот же механизм характерен для целого ряда перегруппировок азотистых гетероциклических соединений в изомерные ароматические и гетероциклические амины под действием оснований, описанные А.Н. Костом (1976–1980). Общая схема этих перегруппировок может быть формализована следующим образом:

(A, B, D – это атомы C или N)

В соответствии с этой схемой индолизины перегруппировываются в индолы, пиримидины — в 2-аминопиридины, а пиридиниевые соли — в замещенные анилины, хотя механизм этих перегруппировок не был предметом специального изучения и приведенные ниже примеры отражают только логически обоснованную цепь превращений:

$\xrightarrow[\text{вода - спирт}]{OH^{\ominus}}$ $\longrightarrow$

$\xrightarrow{OH^{\ominus}}$ (85%)

$\xrightarrow{CH_3NH_2}$ (69%)

$\xrightarrow{OH^{\ominus}}$ $\xrightarrow{OH^{\ominus}}$

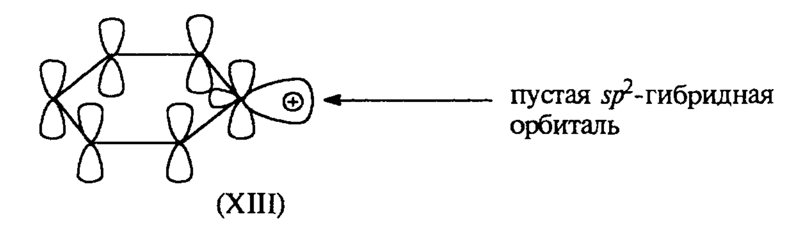
$\longrightarrow$ $\longrightarrow$

$\longrightarrow$ (40%)

По сходному механизму осуществляется перегруппировка Димрота, заключающаяся в обмене местами между циклическим и экзоциклическим атомами азота в N-замещенных 2-иминопиримидинах в щелочной среде:

15.7. МОНОМОЛЕКУЛЯРНЫЙ МЕХАНИЗМ НУКЛЕОФИЛЬНОГО АРОМАТИЧЕСКОГО ЗАМЕЩЕНИЯ S_N1

Арилгалогениды не склонны реагировать по механизму S_N1 с промежуточным образованием арил-катиона. Это можно понять при рассмотрении строения фенил-катиона. Если считать, что в катионе $C_6H_5^{\oplus}$ ароматический секстет не нарушается (см. ниже), то в этом катионе пустая орбиталь будет sp^2-гибридной и будет находиться в плоскости бензольного кольца, т.е. ортогональна ароматическому секстету электронов (формула XIII):



(XIII)

При таком строении π-электронная система не принимает участия в стабилизации фенил-катиона. Кроме того, наличие sp^2-гибридной вакантной орбитали делает его менее стабильным по сравнению с алкильными катионами, где пустой является негибридная p-орбиталь (гл.9). В самом деле, в алкильных катионах шесть валентных электронов располагаются на трех sp^2-гибридных орбиталях, а в фенил-катионе четыре электрона занимают две sp^2-орбитали (σ-углерод-углеродные связи), а два являются π-электронами, т.е. находятся относительно далеко от ядер и слабее с ними взаимодействуют. Значит, фенил-катион должен быть менее стабилен, чем алкильный катион. Энтальпия образования фенил-ка-

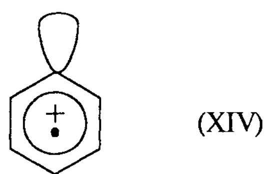
тиона из хлорбензола в газовой фазе очень высока (223 ккал/моль). Та же самая величина характеризует ионизацию винилхлорида с образованием крайне нестабильного винил-катиона.

$$C_6H_5Cl \longrightarrow C_6H_5^{\oplus} + Cl^{\ominus} + \Delta H^{\circ}; \quad \Delta H^{\circ} = +223 \text{ ккал/моль},$$

$$CH_2{=}CHCl \longrightarrow CH_2{=}CH^{\oplus} + Cl^{\ominus} + \Delta H^{\circ}; \Delta H^{\circ} = +223 \text{ ккал/моль}.$$

Энтальпии образования изопропильного (190 ккал/моль) и *трет*-бутильного (174 ккал/моль) карбокатионов в газовой фазе значительно ниже энтальпии ионизации хлорбензола. Эти данные подтверждают меньшую стабильность арильных катионов по сравнению со вторичными алкильными катионами. Растворитель сольватирует плоские алкильные катионы с обеих сторон плоскости, а фенил-катион — лишь с внешней стороны, поскольку внутренняя доля вакантной орбитали находится внутри бензольного кольца. Таким образом, сольватационные эффекты в гораздо большей степени должны способствовать процессам с участием алкильных, а не арильных карбокатионов.

Возможно, однако, что электронное строение фенильного катиона иное, чем изображено формулой (XIII). Спектры ЭПР, полученные для растворов, в которых в принципе могут образовываться арильные катионы, указывают на то, что эти катионы имеют неспаренные электроны. Предполагается, что эти катионы частично имеют бирадикальную структуру:



(XIV)

В этой структуре нарушается ароматический секстет, что повышает энергию, но зато один из электронов переходит с *p*- на sp^2-атомную орбиталь углерода, что понижает энергию. Возможно, что при переходе структуры (XIII) в структуру (XIV) выигрыш энергии есть, но, вероятно, он невелик.

Все это делает весьма проблематичным само существование арил-катионов в качестве реальных дискретных частиц, так же как и методы генерации частиц такого рода.

Единственным относительно достоверно изученным примером реакции нуклеофильного ароматического замещения, в которой в качестве интермедиата образуется арил-катион, являет-

ся разложение ароматических солей диазония в отсутствие восстановителей и сильных оснований:

$$Ar-\overset{\oplus}{N}\equiv N \xrightarrow[\text{медленно}]{-N_2} Ar^{\oplus} \xrightarrow[\text{быстро}]{NuH} ArNu + H^{\oplus}.$$

К таким реакциям относится гидролиз солей арендиазония ($NuH = H_2O$), который приводит к образованию фенолов (гл. 23, ч. 3).

Эта реакция характеризуется первым порядком по катиону диазония и независимостью скорости реакции от концентрации воды как нуклеофильного агента. Кроме того, скорость реакции не изменяется при замене H_2O на D_2O в качестве нуклеофильного реагента. Добавки других нуклеофилов (кроме воды) приводят к смеси продуктов, но не влияют на скорость. Все эти данные согласуются с мономолекулярным S_N1-механизмом, в котором нуклеофильный агент не принимает участия в стадии, определяющей скорость всего процесса, и противоречат механизму присоединения — отщепления S_NAr. Отсутствие обмена водорода на дейтерий для солей диазония ArN_2^+ в среде D_2O исключает образование дегидробензола в качестве интермедиата. Малая селективность по отношению к различным нуклеофилам в конкурирующих реакциях свидетельствует о высокой активности интермедиата и согласуется с образованием арил-катиона в качестве такого интермедиата.

В процессе разложения катиона арендиазония, меченного изотопом ^{15}N, в непрореагировавшем катионе наблюдается перераспределение метки:

$$[ArN\equiv{}^{15}N]^{\oplus} \rightleftharpoons [Ar^{\oplus} N\equiv{}^{15}N] \rightleftharpoons [Ar-{}^{15}N\equiv N]^{\oplus}.$$

Отсюда следует, что первая стадия разложения катиона диазония, по-видимому, обратима, а нуклеофильной атаке преимущественно подвергается молекулярно-ионная пара $[Ar^{\oplus}N\equiv N]$:

$$Ar-{}^{15}\overset{\oplus}{N}\equiv N \longrightarrow \left[Ar\overset{\oplus}{<}\begin{matrix}{}^{15}N\\ |||\\ N\end{matrix}\right] \text{молекулярно-ионная пара} \xrightarrow{NuH} ArNu + H^{\oplus}$$

молекулярно-ионная пара $\longrightarrow Ar-\overset{\oplus}{N}\equiv{}^{15}N$

молекулярно-ионная пара $\rightleftharpoons Ar^{\oplus} + N_2$

Мономолекулярный механизм замещения, включающий образование частиц типа $[Ar^{\oplus}N{\equiv}N]$ или $Ar^{\oplus}$, характерен для процессов, где роль нуклеофильного агента выполняют жесткие анионы или нейтральные молекулы H_2O; F^-; Cl^-. Тем не менее уже для реакции солей диазония с жестким алкоголят-ионом с мономолекулярным механизмом S_N1 конкурируют другие процессы с образованием в качестве интермедиата радикала Ar•, арина (за счет отщепления азота и H^+ из *орто*-положения), а также замещения по S_NAr-механизму в кольце, активированном наличием самого электроотрицательного заместителя — диазогруппы $-\overset{\oplus}{N}{\equiv}N$.

$$o\text{-}O_2N\text{-}C_6H_4\text{-}\overset{\oplus}{N}{\equiv}N + CH_3ONa \xrightarrow{CH_3OD}$$

$$\longrightarrow C_6H_5OCH_3\ (11{,}1\%) + C_6H_5NO_2\ (56{,}6\%) + m\text{-}CH_3O\text{-}C_6H_4\text{-}NO_2\ (2{,}75\%)$$

Все эти продукты только частично дейтерированы (на 15, 19 и 87% соответственно):

$$o\text{-}O_2N\text{-}C_6H_4\text{-}\overset{\oplus}{N}{\equiv}N \xrightarrow[CH_3OD]{CH_3O^{\ominus};\ S_NAr} o\text{-}CH_3O\text{-}C_6H_4\text{-}\overset{\oplus}{N}{\equiv}N + NO_2^{\ominus} \xrightarrow[CH_3OD]{CH_3O^{\ominus}} C_6H_4(H(D))OCH_3$$

$$o\text{-}O_2N\text{-}C_6H_4\text{-}\overset{\oplus}{N}{\equiv}N \xrightarrow[CH_3OD]{CH_3O^{\ominus}} [3\text{-}O_2N\text{-}C_6H_3\ (\text{арин})] \xrightarrow[CH_3OD]{CH_3O^{\ominus}} 1\text{-}CH_3O\text{-}2\text{-}D\text{-}3\text{-}NO_2\text{-}C_6H_3$$

15.8. РЕАКЦИИ СОЛЕЙ АРЕНДИАЗОНИЯ С МЯГКИМИ ОСНОВАНИЯМИ ЛЬЮИСА

Реакции замещения диазогруппы в катионе арендиазония под действием мягких нуклеофильных агентов (I^-, Br^-, CN^-, SCN^-, N_3^-), а также каталитические реакции в присутствии солей меди(I) — реакции Зандмейера (гл.22, ч.3) — протекают по совершенно иному механизму, который принципиально отличается от гетеролитического мономолекулярного механизма и не сопровождается образованием катиона $Ar^{\oplus}$ или молекулярно-ионной пары $[Ar^{\oplus}N{\equiv}N]$. Во многих случаях ключевой стадией реакции замещения диазогруппы в катионе арендиазония под действием мягкого основания Льюиса (мягкого нуклеофильного агента) является перенос одного электрона от нуклеофильного агента к катиону диазония с образованием арильного радикала и другого радикала, получившегося из исходного нуклеофильного агента. Этот механизм получил название *SET*-механизма (single electron transfer; см. гл.20).

Классическим примером такого рода реакции является взаимодействие солей арендиазония с йодид-ионом:

$$Ar\overset{\oplus}{N}{\equiv}N \;+\; I^{\ominus} \xrightarrow[25\,^{\circ}C]{H_2O} ArI \;+\; N_2 \quad (70\text{–}90\%).$$

Для этой реакции первоначально был предложен окислительно-восстановительный цепной механизм, по смыслу полностью аналогичный $S_{RN}1$-механизму Баннета, описанному в разделе 15.2:

Инициирование цепи:

$$ArN_2^{\oplus} \;+\; I^{\ominus} \longrightarrow ArN_2^{\bullet} \;+\; I^{\bullet}$$

Развитие цепи:

$$ArN_2^{\bullet} \longrightarrow Ar^{\bullet} \;+\; N_2\,,$$

$$Ar^{\bullet} \;+\; I^{\ominus} \longrightarrow ArI^{\dot{\ominus}},$$

$$ArI^{\dot{\ominus}} \;+\; ArN_2^{\oplus} \longrightarrow ArI \;+\; ArN_2^{\bullet} \quad \text{и т. д.}$$

Радикальный характер реакции диазокатиона с йодид-ионом подтверждается тем, что из катиона бензолдиазония и йодид-иона в метаноле образуются: йодбензол (45%), бензол (15%), йод (10%) и формальдегид (15%), который получается при дегидрировании метанола радикалом бензолдиазония. Такой же ме-

ханизм, возможно, реализуется и для ряда других мягких оснований в качестве нуклеофильных агентов SCN^-, $(RO)_2PO^-$ и др.

Однако недавно был предложен новый оригинальный подход к интерпретации механизма нуклеофильного замещения диазогруппы в катионе арендиазония, в котором не привлекаются представления об одноэлектронном переносе от восстановителя к окислителю. Взаимодействие катиона диазония ArN_2^+ с нуклеофильным агентом X^- рассматривается в рамках термодинамического цикла, включающего три последовательных процесса: (1) ионизацию, (2) окислительно-восстановительную димеризацию и (3) радикальное диспропорционирование:

$$ArN_2^{\oplus} + X^{\ominus} \overset{①}{\rightleftharpoons} ArN_2X$$

$$ArN_2^{\oplus} \xrightarrow{②} 1/2(ArN_2)_2 + 1/2X_2 \xrightarrow{③} ArN_2X$$

В термодинамический цикл входят два ковалентных диазосоединения — продукт присоединения нуклеофильного агента X^- к катиону ArN_2^+ и димер диазосоединения $(ArN_2)_2$. Первый из них рассматривается как промежуточный продукт в реакции нуклеофильного замещения, а второй — как источник арильных радикалов, возникающих при его разложении. Степень образования ковалентного соединения Ar −N=N−X или димера $(ArN_2)_2$ зависит от кислотно-основных свойств ArN_2^+ и X^- и их окислительно-восстановительных потенциалов и может быть рассчитана. Предполагается, что соли меди, образуя комплексы с ковалентной формой Ar −N=N−X, сдвигают равновесие в сторону ее образования, подавляя тем самым образование димеров и их радикальный распад. Ковалентная форма Ar−N=N−X образует комплекс и с солями MX, который далее синхронно превращается в продукт формального нуклеофильного замещения:

$$C_6H_5{-}N{=}N{-}X + MX \rightleftharpoons [\text{циклический комплекс } C_6H_5(N{=}N{-}X)\cdots X\cdots M] \longrightarrow C_6H_5{-}X + MX + N_2\,.$$

Это предположение имеет аналогию в реакции солей диазония с азид-ионом, в этой реакции первоначально образуется цик-

лический пентазен (XV), который далее разлагается на арилазид ArN_3 и азот:

$$Ar-\overset{\oplus}{N}\equiv N + \overset{\ominus}{N_3} \longrightarrow Ar-N\text{(цикл: }N-N=N-N=N\text{)} \longrightarrow$$

(XV)

$$\longrightarrow [\ldots] \longrightarrow Ar-N=\overset{\oplus}{N}=\overset{\ominus}{N} + N_2.$$

Согласно этой точке зрения, образование бензола и формальдегида в реакции $C_6H_5N_2^+$ и метанола обусловлено гомолитическим разложением димера:

$$(C_6H_5N_2)_2 \longrightarrow 2C_6H_5^{\bullet} + 2N_2;$$

$$2C_6H_5^{\bullet} + CH_3OH \longrightarrow 2C_6H_6 + HC(=O)-H.$$

В рамках этой концепции следует предположить, что мономолекулярный механизм S_N1 с участием арил-катиона реализуется тогда, когда нуклеофильный агент X^- не образует ковалентной формы $Ar-N=N-X$ или если константа образования такой формы очень мала. В противоположность представлениям об одноэлектронном переносе в рамках *SET*-механизма, эта концепция связывает образование радикальных частиц со вторичными процессами, реализующимися при необратимом гомолитическом распаде ковалентных димеров диазосоединений.

Учебное издание

Реутов Олег Александрович, **Курц** Александр Леонидович,
Бутин Ким Петрович

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

в 4-х частях

Часть 2

Редактор *Г. Г. Есакова*
Художники *В. А. Чернецов, Н. С. Шувалова*
Художественный редактор *О. Г. Лапко*

Художественное оформление серии выполнено Издательством Московского университета и издательством «Проспект» по заказу Московского университета

Подписано в печать 16.09.04. Формат 60 × 90/16. Усл. печ. л. 39,0.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Тираж 3000 экз. Заказ 2778.

Издательство «БИНОМ. Лаборатория знаний». Телефон (095)955-0398.
E-mail: lbz@aha.ru

Отпечатано с готовых оригинал-макетов в полиграфической фирме «Полиграфист».
160001, г. Вологда, ул. Челюскинцев, 3.